



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**L'INTÉRÊT DES HUILES ESSENTIELLES
DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES
BIPOLAIRES**

Présenté par Laetitia STROH

Soutenu le 16/03/2023 devant le jury constitué de

Pr TOTI Florence, Pr. de pharmacologie, Présidente de thèse

Dr HILPIPRE-ANTONOT Céline, pharmacienne, Directrice de thèse

Dr ARCHIPOFF Gisèle, M.C. plantes médicinales, autre membre du jury

Dr IMBS Christian, pharmacien titulaire, autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

L'INTÉRÊT DES HUILES ESSENTIELLES DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES

Présenté par Laetitia STROH

Soutenu le 16/03/2023 devant le jury constitué de

Pr TOTI Florence, Pr. de pharmacologie, Présidente de thèse

Dr HILPIPRE-ANTONOT Céline, pharmacienne, Directrice de thèse

Dr ARCHIPOFF Gisèle, M.C. plantes médicinales, autre membre du jury

Dr IMBS Christian, pharmacien titulaire, autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen :	Jean-Pierre GIES
Directrices adjointes :	Esther KELLENBERGER (enseignement) Emilie SICK (enseignement) Pauline SOULAS-SPRAUEL (affaires hospitalières / recherche)
Directeur adjoint étudiant :	Gauthier MARCOT

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR

Professeurs :

Philippe	ANDRÉ	Bactériologie
Philippe	BOUCHER	Physiologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Bio galénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharmaco-économie
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

PAST :

Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Serqio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZVBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimio génomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS

Au **Pr TOTI Florence**, pour me faire l'honneur de présider cette thèse et ainsi de me consacrer votre temps.

Au **Dr HILPIPRE-ANTONOT Céline**, directrice de thèse, pour m'avoir enseigné les bases de l'aromathérapie et m'y avoir donné goût. Je tiens à vous adresser toute ma reconnaissance et vous remercie pour votre soutien sans faille et votre disponibilité. Merci d'avoir participé à la rédaction de cette thèse.

Au **Dr ARCHIPOFF Gisèle**, pour avoir accepté de faire partie du jury. Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude et vous remercie pour vos enseignements en aromathérapie, en phytothérapie et en mycologie.

Au **Dr IMBS Christian**, spécialisé en aromathérapie, pour avoir accepté de faire partie du jury de thèse.

Au **Dr CHATAIGNEAU Thierry**, pour votre bienveillance.

A **ma maman**, sans qui je ne serais là aujourd'hui. C'est à toi que je dédie cette thèse. Merci d'avoir toujours répondu présente. Je te remercie aujourd'hui de m'avoir dit de ne jamais abandonner. Je te dois tout.

A **ma sœur**, ma confidente, ma meilleure amie. Merci de m'avoir accompagnée durant mes études. Merci d'avoir été là du début à la fin. Tu es mon exemple.

A **mon papa**, pour ton implication et tes mots pendant ces longues années.

A **Isa**, pour ton investissement et ton soutien durant toutes ces années. Merci d'avoir été là.

A **François**, un grand MERCI. Merci d'avoir su trouver les mots jusqu'à la dernière seconde. Ça n'a pas été simple et pour cela je t'en suis vraiment reconnaissante.

A mes amies de la faculté : **Marie-Ange, Céline, Pauline, Büşra, Alice, Elodie, Emeline Tanguy et Emeline Tschamber** pour tout votre soutien. Je n'aurais jamais tenue sans vous.

A **Sophie**. Juste un mot : MERCI !

A mes amies du lycée pour avoir cru en moi.

Comment ne pas penser à mes chers collègues ? A toute l'équipe de la **pharmacie de l'hôtel de ville**, je vous remercie pour vos conseils, votre soutien et votre patience depuis plus d'un an. Je suis très fière de pouvoir apprendre encore aujourd'hui à vos côtés.

Et enfin, à celles et ceux que je n'ai pas forcément cité mais qui de près ou de loin m'ont soutenu.

Table des matières

Introduction.....	1
Chapitre 1 : Le trouble bipolaire	2
I. Historique.....	2
II. Classification de la pathologie	3
III. Types de trouble bipolaire rencontrés	3
1. Type I.....	4
2. Type II.....	4
3. Type III	4
4. Trouble cyclothymique	4
IV. Syndromes du trouble bipolaire	4
1. Maniaque.....	5
2. Dépressif	5
3. Hypomaniaque	6
4. Cyclothymique	6
V. Etiopathogénie	6
1. Facteurs génétiques et biologiques	6
2. Facteurs environnementaux	7
3. Facteurs sociaux.....	7
4. Tempéraments.....	8
a. Cyclothymique	8
b. Hyperthymique.....	8
c. Dépressif.....	9
d. Irritable	9
5. Neuro-physiopathologie.....	9
a. Anatomique	9
b. Implication du système monoaminergique.....	10
c. Endocrinienne.....	11
d. Système digestif et TB	12

e.	Electrolytique	13
f.	Mitochondriale	13
VI.	Conséquences.....	14
1.	Comorbidités.....	14
2.	Suicide.....	15
3.	Disparités raciales	15
VII.	Diagnostic	15
Chapitre 2 : Prise en charge des symptômes de la maladie		17
I.	Médecine conventionnelle	17
1.	Sels de lithium.....	17
2.	Antiépileptiques	18
3.	Neuroleptiques de deuxième génération	20
4.	Autres médicaments adjuvants aux traitements habituels.....	20
a.	Antidépresseurs	20
b.	Benzodiazépines.....	21
5.	Cas de la femme enceinte.....	21
II.	Médecines alternatives et complémentaires.....	22
1.	Psychothérapie	22
a.	Psychoéducation.....	22
b.	Thérapie cognitivo-comportementale (TCC)	23
c.	Thérapie familiale.....	23
2.	Acupuncture	23
3.	Phytothérapie	23
4.	Electroconvulsivothérapie (ECT)	24
Chapitre 3 : L'aromathérapie		25
I.	Historique.....	25
II.	Définition et techniques d'obtention.....	25
1.	Entraînement à la vapeur d'eau.....	25
2.	Hydrodistillation	26

3.	Expression à froid	26
4.	Critères qualité d'une HE.....	26
5.	Voies d'administration des HE	27
a.	Voie cutanée	27
i.	Mécanisme d'action.....	27
ii.	Recommandations	27
b.	Voie orale	28
i.	Mécanisme d'action.....	28
ii.	Recommandations	28
c.	Voie respiratoire	29
i.	Mécanisme d'action.....	29
ii.	Recommandations	30
d.	Voie rectale.....	30
i.	Mécanisme d'action.....	30
ii.	Recommandations	30
e.	Voie uro-génitale	31
i.	Mécanisme d'action.....	31
ii.	Recommandations	31
6.	Effets indésirables des HE	31
7.	Précautions d'emploi des HE.....	31
a.	Enfant	32
b.	Terrain allergique	33
c.	Terrain asthmatique	33
d.	Personne épileptique.....	33
e.	Femmes enceintes et allaitantes	33
f.	Personne âgée	34
III.	Les principaux composés chimiques des HE pouvant jouer un rôle dans la bipolarité	34
1.	Terpènes	34
a.	Pinènes.....	34
b.	Limonène.....	35
2.	Alcools	36

a.	Géraniol	36
b.	Linalol	37
c.	Menthol	38
d.	Terpinéol	39
3.	Aldéhydes terpéniques	40
a.	Citrals	40
IV.	HE d'intérêt.....	40
1.	Bergamote	41
a.	Ess. anxiolytique	41
b.	Effet sur l'humeur	41
2.	Camomille romaine.....	43
a.	HE antidépressive.....	43
3.	Citron	44
a.	Ess. antidépressive.....	44
b.	Ess. anti-stress	45
4.	Encens	47
a.	HE anti-stress	47
5.	Lavande vraie.....	48
a.	HE antidépressive.....	48
b.	HE anxiolytique.....	49
6.	Néroli	51
a.	HE anxiolytique.....	51
7.	Orange douce	53
a.	Ess. antidépressive.....	53
b.	Ess. anxiolytique	53
c.	Ess. anti-stress	54
8.	Romarin officinal CT cinéole	55
a.	HE anti-stress et antidépressive.....	55
b.	Effet sur l'humeur	55

9.	Sauge sclarée.....	57
a.	HE antidépressive.....	57
b.	HE anxiolytique.....	58
10.	Ylang-ylang.....	59
a.	Effet anxiolytique	59
11.	HE à citrals.....	62
a.	Lemongrass	62
b.	Litsée citronnée	63
c.	Mélisse officinale	65
V.	Perspectives.....	67
VI.	Interactions HE et traitements conventionnels.....	68
Chapitre 4 : Enquête sur l'utilisation des HE dans la prise en charge des troubles bipolaires		70
I.	Présentation et objectifs de l'étude	70
II.	Méthode et matériel	70
III.	Résultats.....	72
1.	Personnes touchées par la maladie.....	72
2.	Professionnels de santé	78
IV.	Discussion	81
Chapitre 5 : Réalisation d'un flyer destiné au grand public.....		85
Conclusion		87
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		88
Annexe 1 : Index de Sachs.....		103
Annexe 2 : Résumé personnel des tests utilisés lors d'études animales		106
Annexe 3 : « Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse » [114].....		109
Annexe 4 : Résumé personnel des échelles et questionnaires utilisés en clinique		112
Annexe 5 : Enquête anonyme sur les troubles bipolaires et les huiles essentielles		113
Annexe 6 : Réponses des participants à la question 17.....		117
Annexe 7 : Fiches d'identité menthe poivrée et PGB.....		124

Liste des abréviations

AC : Adénylate Cyclase	GEOS : Genova Emotion and Odor Scale
Acétyl-CoA : Acétyl-Coenzyme A 1	GPP : Géranyl diphosphate
ACTH : Adénocorticotrophine	HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	HE : Huile essentielle
AMP : Adénosine monophosphate	HMG-CoA : Hydroxyméthylglutaryl-CoA
ApoE : Apolipoprotéine E	HV: Huile Végétale
ARNm : Acide Ribonucléique Messager	HPA : Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien)
ATP : Adénosine triphosphate	IDO : Indoléamine 2,3-dioxygénase
BHE : Barrière Hémato Encéphalique	ig : intragastrique
BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor	IL-6 : Interleukine 6
CACNA1C : Calcium voltage-gated channel subunit α 1C	IL-1 β : Interleukine β
CAM : Complementary and Alternative Medicine	IMC: Indice de Masse Corporelle
CI : Contre-Indiqué	IFN- γ : Interféron γ
CIM10 : 10 ^{ème} Classification Internationale des Maladies	ip : intrapéritonéale
COMT : Catéchol-O-méthyltransférase	IPP : Isopentényl diphosphate
CREB : C-AMP Response Element-Binding protein	L-NAME : L-N ^G -Nitro Arginine Méthyl Ester
CRF : Corticotropin-Releasing Factor	LPS : Lipopolysaccharide
CT : chémotype	MAMP : Microbe Associated Molecular Patterns
CYP : Cytochrome P450	M.C. : Maître de conférences
CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4	NF-kB : Nuclear Factor-kappa B
DA : Dopamine	NA : Noradrénaline
DMA PP : Diméthylallyl diphosphate	NaCl : Chlorure de sodium
DSM : Diagnostic and Statistic Manual	NFS : Numération Formule Sanguine
ECG : Electrocardiogramme	NGF : Nerve Growth Factor
EEG : Electroencéphalogramme	NLRP3 : NOD-Like Receptor family, Pyrin domain containing 3
ECT : Electroconvulsivothérapie	NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique
Ess. : Essence	ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
GABA : Acide gamma-aminobutyrique	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
GAD-67 : Glutamic Acid Decarboxylase 67	PGB : Petit Grain Bigarade
GAP-43 : Growth Associated Protein 43	PKAc : Protéine Kinase Amp cyclique dépendante

PSD-95 : Postsynaptic density 95

SERT : Transporteur de la sérotonine

SLC6A4 : Solute carrier family 6 member 4

STAI : State Trait Anxiety Inventory

TLR : Toll Like Receptor

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α

TrkB : Tropomyosin receptor kinase B

5-HIAA : Acide 5-hydroxyindolacétique

5-HT : 5-hydroxytryptamine (=sérotonine)

Liste des figures

Figure 1 : Episodes rencontrés dans le trouble bipolaire	4
Figure 2 : Déséquilibre des monoamines et trouble bipolaire	11
Figure 3 : Régulation des hormones thyroïdiennes et du cortisol.....	12
Figure 4 : Répartition en pourcentage des personnes bipolaires (n=223).....	72
Figure 5 : Répartition en pourcentage du sexe des personnes touchées par un trouble bipolaire (n=223)	72
Figure 6 : Types de troubles bipolaires rencontrés chez les personnes bipolaires (n=223).....	73
Figure 7 : Répartition des traitement(s) allopathique(s) des personnes bipolaires	73
Figure 8 : Autres médicaments utilisés dans le trouble bipolaire	74
Figure 9 : Répartition des personnes ayant recours aux huiles essentielles au cours de leur trouble bipolaire et/ou pour un ou des troubles associés (n=223).....	75
Figure 10 : Raisons pour lesquelles les bipolaires utilisent des huiles essentielles	75
Figure 11 : Autre(s) raison(s) d'utilisation des huiles essentielles	76
Figure 12 : Huiles essentielles utilisées dans le cadre d'un trouble bipolaire et/ou trouble(s) associé(s)	76
Figure 13 : Autres huiles essentielles utilisées dans le cadre d'un trouble bipolaire et/ou trouble(s) associé(s).....	77
Figure 14 : Répartition en nombre du mode d'administration des huiles essentielles.....	77
Figure 15 : Utilisation des huiles essentielles (n=69)	78
Figure 16 : Réponses à la question « Seriez-vous contre l'idée d'utiliser des huiles essentielles en plus de votre traitement ? » (n=148).....	78
Figure 17 : Professionnels de santé ayant répondu à l'enquête (n=181)	79
Figure 18 : Pourcentage de professionnels de santé prescrivant ou conseillant des huiles essentielles (n=181).....	79
Figure 19 : Huiles essentielles prescrites et/ou conseillées par les professionnels de santé	80
Figure 20 : Symptômes retenus pour la prescription et/ou le conseil d'huiles essentielles par les professionnels de santé.....	80
Figure 21 : Modes d'administration prescrits ou conseillés par les professionnels de santé	81
Figure 22 : Réponses des professionnels de santé à la question « Seriez-vous contre l'idée de prescrire ou conseiller l'aromathérapie en complément des traitements conventionnels du trouble bipolaire ? »	81

Liste des tableaux

Tableau 1 : Masse HE possible pour la voie rectale en fonction de l'âge du patient	30
Tableau 2 : Propriétés des HE dans les troubles bipolaires	68
Tableau 3 : Scores du DASS-21	112

Liste des images

Image 1 : Vue latérale interne et externe du cerveau sans modification cérébrale, adapté.....	10
Image 2 : Pompe Na ⁺ /K ⁺ ATPase.....	13
Image 3 : Les cinq complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale, adapté.....	14
Image 4 : La distillation par entraînement à la vapeur d'eau	26
Image 5 : Bergamote (fruit)	42
Image 6 : Camomille romaine.....	44
Image 7 : Citron (fruit).....	47
Image 8 : Oléorésine Encens oliban.....	48
Image 9 : Lavande vraie.....	51
Image 10 : Orange amère et fleurs d'oranger	52
Image 11 : Orange (fruit)	54
Image 12 : Romarin officinal.....	56
Image 13 : Sauge sclarée.....	59
Image 14 : Fleur d'Ylang-Ylang.....	61
Image 15 : Lemongrass	63
Image 16 : Litsée citronnée	64
Image 17 : Mélisse officinale.....	66
Image 18 : Menthe poivrée	124
Image 19 : Orange amère	124

Liste des fiches HE

Fiche d'identité 1 : Bergamote	42
Fiche d'identité 2 : Camomille romaine	44
Fiche d'identité 3 : Citron.....	47
Fiche d'identité 4 : Encens	48
Fiche d'identité 5 : Lavande officinale.....	51
Fiche d'identité 6 : Nérolé.....	52
Fiche d'identité 7 : Orange douce.....	54
Fiche d'identité 8 : Romarin officinal à cinéole	56
Fiche d'identité 9 : Sauge sclarée	59
Fiche d'identité 10 : Ylang-Ylang	61
Fiche d'identité 11 : Lemongrass	63
Fiche d'identité 12 : Litsée citronnée	64
Fiche d'identité 13 : Mélisse officinale	66
Fiche d'identité 14 : Menthe poivrée.....	124
Fiche d'identité 15 : Petit grain bigarade.....	124

Introduction

La maladie bipolaire est un trouble mental chronique et complexe, connu et décrit depuis l'antiquité. Malgré sa découverte ancienne, le côté tabou de celle-ci fait qu'elle reste méconnue. Il s'agit pourtant d'une pathologie de plus en plus répandue représentant la sixième cause d'invalidité dans le monde (Akinhanmi et *al.*, 2018) en touchant 1 à 2% de la population générale, soit 45 millions de personnes. Elle se diagnostique le plus souvent chez les jeunes adultes [1].

Les moyens actuels mis à disposition pour traiter la pathologie sont essentiellement des traitements conventionnels et présentent dans certains cas des limites et des effets secondaires.

Les individus se soignant de plus en plus par les médecines alternatives et complémentaires, ce manuscrit de thèse a pour objectifs de répondre à cette problématique des traitements traditionnels en présentant la thérapie par les HE : l'aromathérapie. Les HE sont odorantes et obtenues à partir de matières premières végétale botaniquement définie. Les HE sont de plus en plus plébiscitées dans des affections par exemple virales, bactériennes, ORL, douloureuses, ...

Pourtant, étant une thérapie connue et décrite depuis longtemps, son utilisation dans la maladie bipolaire n'est pas conséquente. De ce fait, le deuxième objectif est de mettre en commun les résultats des recherches bibliographiques faites sur cet usage, afin d'observer comment les HE peuvent agir dans la maladie : de part leur mode d'administration, leur dosage, leur mécanisme d'action.

Enfin, j'ai mené une enquête auprès de centres hospitaliers en Alsace, dans des associations, sur les réseaux sociaux. Cette dernière ayant pour but de réaliser un état des lieux des HE utilisées dans la maladie bipolaire.

Chapitre 1 : Le trouble bipolaire

I. Historique

Connu depuis l'Antiquité, divers médecins ont décrit ce trouble délirant comme étant deux entités distinctes : la mélancolie et la manie.

C'est au XVII^{ème} siècle que le médecin Wills T. décrit celles-ci comme une alternance entre manie et dépression.

A partir du XIX^{ème} siècle, Baillarger et Falret J-P, ont respectivement décrit une seule et même maladie. Ce fut la découverte du principe de la folie à double forme et de la folie circulaire (2).

Falret publie un article consacré à la folie circulaire où il démontre que l'étiologie du trouble est héréditaire. La folie circulaire, décrite par Falret est bien plus proche de nos conceptions mais selon Baillarger, celle-ci ne correspond qu'à une minime partie de la folie à double forme.

Baillarger démontra quant à lui que la folie comprend une alternance de périodes de mélancolie et de manie.

En 1899, selon Emil Kraepelin, psychiatre allemand, toute maladie mentale a une étiologie, pathogénie ainsi qu'une manifestation évolutive spécifique. Il se basa sur les principes de Baillarger et Falret et décrit une théorie unitaire : la psychose maniaco-dépressive regroupant les troubles de l'humeur à savoir la manie, la dépression ou les deux avec la présence d'épisode unique ou multiple, de même nature ou de nature différente.

Cette psychose deviendra plus tard le trouble bipolaire, faisant partie aujourd'hui de la classification nosographique utilisée par tous. Comme Falret, Kraepelin montra que l'étiologie de la psychose est héréditaire mais indépendante des aspects cliniques de la maladie.

En 1957, Leonhard K. et Kleist K. ont distingué deux formes de dépression à savoir unipolaire et bipolaire. La fréquence des épisodes maniaques était plus marquée chez des familles de sujets atteints par la psychose maniaco-dépressive par rapport à des patients atteints uniquement de dépression.

Angst J. et Perris C. confirment les démonstrations de Leonhard. La psychose maniacodépressive a deux entités distinctes : la bipolarité avec la présence de dépression et de manie et l'unipolarité avec uniquement de la dépression. Il est possible que chez les personnes unipolaires la dépression soit méconnue ou apparaisse tardivement.

C'est alors que la maladie fut nommée trouble bipolaire et reconnue comme une entité nosologique [3].

Le trouble bipolaire est une maladie psychique chronique, avec présence d'un dérèglement de l'humeur nommé trouble récurrent de l'humeur, qui touche le plus souvent les jeunes adultes [4].

II. [Classification de la pathologie](#)

Kraepelin distingue dix-huit types évolutifs de folie maniaco-dépressive dont les formes unipolaires et bipolaires. Il n'oppose pas ses deux types de folie.

Depuis 1952, le trouble est décrit dans la classification américaine des maladies mentales (DSM version I,II puis III). Celle-ci définit en 1980 les troubles de l'humeur comme majeurs ou partiels avec respectivement une symptomatologie purement maniaque avec une ou plusieurs dépressions majeures. On parle alors de trouble bipolaire.

En 1980, Klerman G.L., psychiatre et chercheur américain, introduit la notion de spectre bipolaire comme étant un ensemble de troubles bipolaires et décrit six catégories.

Le trouble bipolaire a par la suite été décrit en 1987 avec la révision du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) et en 1993 dans la 10^{ème} classification internationale des maladies (CIM10) de l'OMS comme une alternance d'épisodes maniaques ou hypomaniaques associés ou non à des manifestations dépressives.

Au cours de la vie du malade, les épisodes sont soit uniques ou récidivants, de même nature ou non, avec des intervalles de rémission.

Cette classification permet de le distinguer du trouble dépressif pur où la dépression est majeure, unique, récurrente et où un trouble dysthymique peut apparaître.

En 1994, on retrouve le trouble bipolaire de type I, II, trouble cyclothymique et troubles bipolaires non spécifiés.

Dès 1999, Akiskal H.S. et Pinto O. reprennent la classification du spectre bipolaire décrite par Klerman [5] donnant par la suite un élargissement du concept de spectre bipolaire prenant en compte à la fois la maladie, la personnalité et les tempéraments du patient.

III. [Types de trouble bipolaire rencontrés](#)

Selon les classifications ci-dessus, on différencie au moins trois sous-types.

1. Type I

Selon la littérature, ce trouble se caractérise par une alternance de phases maniaques ou mixtes et dépressives majeures.

2. Type II

Ce trouble comprend une alternance d'épisodes dépressifs complets et au moins un épisode hypomaniaque.

3. Type III

Le virage maniaque ou hypomaniaque est induit par la prise de médicaments notamment par les antidépresseurs. C'est un trouble dit iatrogène.

4. Trouble cyclothymique

Kahlbaum a défini en 1882 le trouble cyclothymique comme étant des oscillations entre de l'hypomanie et de la dysthymie sans aucun épisode maniaque ou dépressif majeur caractérisé. La cyclothymie repose sur des traits de personnalité et peut être héréditaire [6].

IV. Syndromes du trouble bipolaire

Le trouble bipolaire appartient aux troubles de l'humeur et est en réalité un continuum de formes cliniques affectant la pensée, la perception, l'émotion et le comportement social du malade. On retrouve dans ce trouble des épisodes maniaques, hypomaniaques, dépressifs et mixtes.

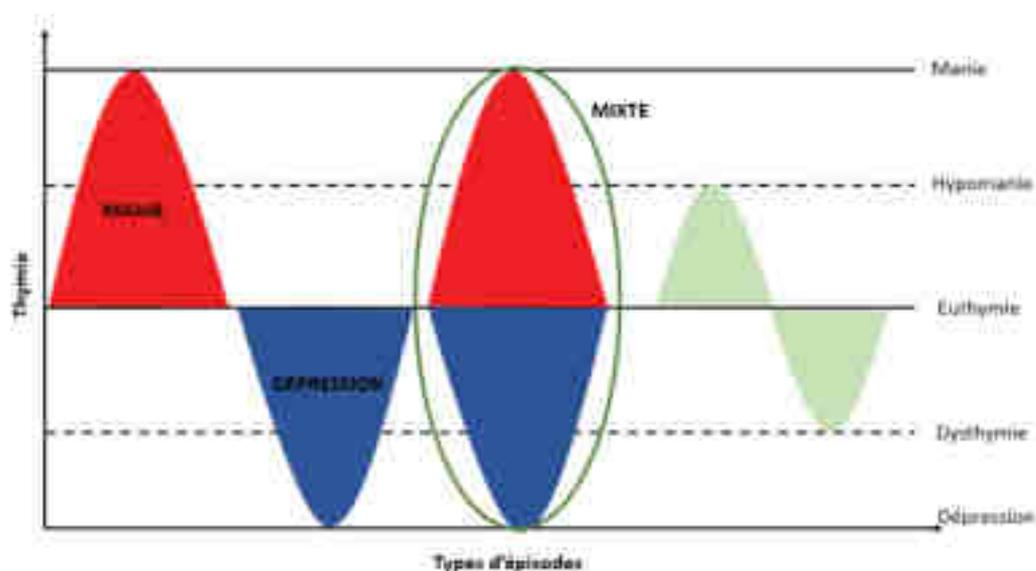


Figure 1 : Episodes rencontrés dans le trouble bipolaire

1. Maniaque

La manie se traduit par des épisodes maniaques se caractérisant par une augmentation pathologique de l'humeur et de l'énergie associés à des symptômes [1] :

- cognitifs : le patient peut présenter une accélération psychomotrice, est confus, désorienté, mégalomane. Il est facilement distrait et peut rencontrer des difficultés à se concentrer,
- psychotiques : le patient présente des délires avec des idées de persécution et des hallucinations auditives et visuelles,
- somatiques : le patient peut présenter une hyperactivité, un comportement violent, une hypermimie¹ et de la logorrhée ou encore des troubles du comportement alimentaire se caractérisant par un amaigrissement,
- thymiques : le malade sera irritable, excité, agité pouvant aller jusqu'à l'euphorie.

Le phénomène de la manie est de plus souvent accompagné d'une réduction du temps de sommeil.

2. Dépressif

Les épisodes dépressifs se caractérisent par une diminution pathologique de l'humeur et de l'énergie associés à des symptômes [1] :

- cognitifs : les symptômes se traduiront par un ralentissement psychomoteur avec une présence de clinophilie², un sentiment de dévalorisation,
- somatiques : le patient présentera une hypomimie³, une perte de poids, des céphalées, de l'anxiété, des troubles digestifs et du sommeil,
- thymiques : le patient ressentira de la tristesse, des ruminations douloureuses, un sentiment d'incapacité, d'inutilité, de culpabilité, d'irritabilité, de désintérêt.

La dépression est présente pendant au moins deux semaines. Le principal risque de ce syndrome est le passage à l'acte suicidaire.

L'association du syndrome maniaque et dépressif peut se traduire par des épisodes mixtes. Selon la CIM10 et le DSM-IV ces derniers sont présents pendant une à deux semaines.

¹ Se définit comme une augmentation de la mimique faciale.

² Selon M.Godfryd, la clinophilie se définit comme étant une « tendance exagérée à rester allongé sans être grabataire ».

³ Se définit comme une diminution de la mimique faciale.

3. *Hypomaniaque*

Les épisodes hypomaniaques sont une forme atténuée de la manie et ont un tableau clinique moins important. Ils sont présents pour une durée d'au moins quatre jours contre une durée supérieure à sept jours pour les phases maniaques [1].

4. *Cyclothymique*

La cyclothymie fait partie des troubles de l'humeur mais est considérée plutôt comme un trouble de la personnalité axé sur la créativité. Les symptômes sont un passage rapide de la tristesse à de la gaieté, de la joie à de la colère sans pour autant développer des épisodes maniaques ou dépressifs.

Le trouble dure minimum deux ans et touche près de 1% de la population générale avec une prédominance féminine.

V. Etiopathogénie

La cause de la pathologie est encore partiellement méconnue. Elle est multifactorielle et son déterminisme reste complexe. Différents facteurs interagissent entre eux et sur la santé et peuvent ainsi être à l'origine de nouvelles maladies s'ils ne sont pas correctement équilibrés.

1. *Facteurs génétiques et biologiques*

Le trouble bipolaire est hautement héréditaire et 30% est dû à des variantes génétiques communes. Dans une étude d'association pangénomique, plusieurs experts ont identifié trente nouveaux loci contenant des gènes codant pour des canaux ioniques, transporteurs de neurotransmetteurs et composants synaptiques impliqués dans le trouble bipolaire. Le but de l'étude était d'analyser les variations génétiques afin de les mettre en lien avec les différents phénotypes des individus souffrant de la pathologie [7].

D'après la littérature, les gènes qui jouent un rôle dans le trouble bipolaire [8] [9] sont :

- ApoE codant pour la lipoprotéine ApoE. L'allèle ApoE ε4 jouerait un rôle dans l'augmentation de la dépression [10],
- BDNF codant pour le BDNF, diminué lors de dépression [11] et de manie [12],
- CACNA1C codant pour la sous-unité α 1c du canal calcique voltage dépendant 1.2. Le polymorphisme nucléotidique de l'allèle du gène serait associé à la pathologie chez la souris [13],
- COMT codant pour une protéine intervenant dans la métabolisation de la dopamine (DA),
- SLC6A4 codant pour le transporteur de la sérotonine,

- SNAP25 codant pour la protéine SNAP25, diminué dans l'hippocampe de personnes lors de trouble bipolaire [14].

Le phénotype est également à prendre en compte dans l'étiologie de la pathologie puisque lors de grossesses gémellaires, les jumeaux monozygotes ont un risque de 65% de développer le trouble contre 20% pour les dizygotes.

Les apparentés de premier degré, à savoir les enfants de parents atteints verraient augmenter de 10% le risque de développer un jour la maladie.

La récurrence d'épisodes créerait une vulnérabilité biologique et une sensibilité plus grande au risque de récurrence(s).

De plus, la réactivation du rétrovirus endogène humain jouerait un rôle dans l'expression des gènes codant pour la maladie [15]. Des modifications du génome sont à l'origine de perturbations neuronales.

2. Facteurs environnementaux

Une étude comparative transversale réalisée du 1^{er} janvier au 31 décembre 2007 à l'hôpital le Vinatier à Lyon et l'hôpital Razi à Tunis a déterminé les similitudes et les différences du trouble bipolaire entre deux populations de cultures différentes [16].

Les résultats ont montré que les facteurs environnementaux à savoir les conditions climatiques, la température, l'ensoleillement, la photopériode ainsi que la culture impacteraient la symptomatologie et l'évolution de la maladie.

3. Facteurs sociaux

Les conditions de vie socio-économiques peuvent influencer la survenue du trouble bipolaire.

Chez les personnes prédisposées à la maladie, il existe des facteurs déclenchants tels que la consommation excessive de toxiques.

Certaines maladies notamment endocriniennes comme l'hyperthyroïdie ou des médicaments peuvent jouer un rôle dans l'apparition de la pathologie.

D'autres facteurs peuvent en être la cause :

- un rythme circadien dérégulé comprenant des anomalies quantitatives et qualitatives du sommeil, de la sécrétion de mélatonine et de cortisol [8],
- des soucis de financement,
- un stress répété dû à un surmenage [17].

Les évènements traumatiques précoces comme un deuil d'un parent, une carence affective, une agression sexuelle durant l'enfance peuvent également être responsables [4].

4. Tempéraments

Hippocrate a fait le lien entre les maladies psychiques, physiques et les humeurs corporelles. Par la suite, en se basant sur la théorie des humeurs fondée par le père de la médecine, Galien a utilisé les quatre humeurs, les a associé aux quatre éléments de la nature, aux quatre saisons ainsi qu'aux quatre âges et en a défini les quatre tempéraments humains à savoir : sanguin, mélancolique, bilieux et lymphatique.

Le tempérament est une dimension « temporellement stable » et est déterminé biologiquement. Ce dernier, étant une « variante sub-clinique des troubles de l'humeur » influencerait les formes cliniques de la maladie ainsi que l'âge de début et le cours évolutif. Un équilibre des tempéraments est signe d'une « bonne santé ». En revanche, un excès ou un dérèglement est à l'origine de troubles de comportement et des émotions.

Selon le Dr. E.Hantouche, les tempéraments décrits par Hippocrate et Galien pourraient être une « approche actuelle des troubles de l'humeur » [18].

Selon les auteurs A.Zermatten et J.-M. Aubry il existerait cinq tempéraments dans le trouble bipolaire : hyperthymique, dépressif, cyclothymique [6], irritable [18] et anxieux.

a. Cyclothymique

Le tempérament cyclothymique se traduit par de courts cycles intermittents d'hypomanie et de dépression.

La notion de sommeil varie selon les cycles. Le patient peut ressentir un besoin réduit de sommeil lors de phases hypomanes [6] ou au contraire être insomniaque ou hypersomniaque lors de phases dépressives [19].

La stabilité émotionnelle du patient est faible. Il peut passer du rire aux larmes, de la mésestime de soi à la haute estime de soi, de la restriction de production verbale à la logorrhée.

Le surmenage intellectuel fait également parti de ce trouble de la personnalité.

b. Hyperthymique

Le tempérament hyperthymique ou hypomanie constitutionnelle se traduit par des épisodes hypomaniaques sub-syndromiques de faible intensité. Le patient a un sommeil court d'environ six heures et sa stabilité émotionnelle est forte.

Souvent présent chez les chefs d'entreprise, le patient montrera des signes d'hyperactivité, de gaité ou encore d'impulsivité. L'hyperthymique peut développer d'autres symptômes comme être optimiste et/ou naïf. L'excès de confiance en soi qu'il peut avoir mène dans certains cas jusqu'à la mégalomanie.

c. Dépressif

La dysthymie se caractérise par une dépression moins sévère que le syndrome dépressif. Elle est plus prolongée dans le temps avec une durée supérieure à deux mois et est sans rémission. Le sommeil est long, environ neuf heures ou plus. Le patient est calme, silencieux, passif, consciencieux, conformiste et son niveau d'énergie est souvent faible. Il broie du noir, est pessimiste, introverti et se dévalorise.

d. Irritable

Le tempérament irritable alterne des traits mixtes avec une présence d'irritabilité et de colère. La personne est hypercritique, désagréable, agité, dysphorique, impulsif, ruminant.

Les affects oscillent de la tristesse à l'excitation en passant par de la mauvaise humeur [18].

5. *Neuro-physiopathologie*

Le trouble bipolaire est à l'origine de diverses modifications des fonctions physiologiques du cerveau.

a. Anatomique

Au cours d'un trouble bipolaire, des modifications cérébrales apparaissent [8] [9] [20] :

- atrophie de l'amygdale, du cortex préfrontal, de l'hippocampe ou du gyrus temporal supérieur,
- atrophie de la substance grise contenue dans les régions corticales et limbiques ventrales,
- anomalies d'activation du cortex préfrontal dorsolatéral impliquant une baisse de la densité globale du cortex,
- anomalies de la concentration de N-acétylaspartate dans le cortex préfrontal, le lobe frontal et les ganglions,
- anomalies de la concentration de choline dans le cortex cingulaire antérieur,
- diminution de la concentration en phosphocréatine dans le lobe frontal et les ganglions.

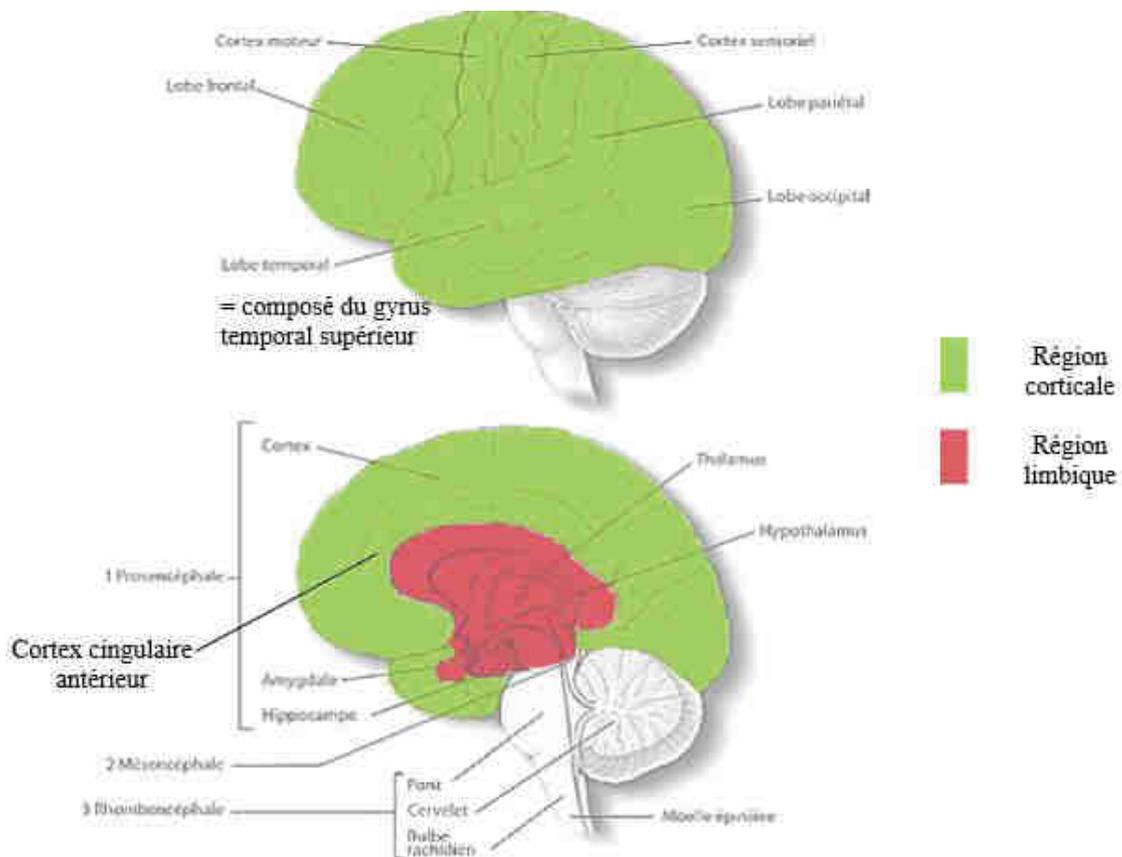


Image 1 : Vue latérale interne et externe du cerveau sans modification cérébrale, adapté [22]

Ces perturbations influent sur la neurogenèse, les facteurs neurotrophiques, la cyto-architecture des cellules neuronales, les fonctions cognitives ainsi que sur la régulation des émotions et de l'humeur [8] [20] [21].

b. Implication du système monoaminergique

Les monoamines sont localisées dans le système nerveux central. Ces dernières agissent dans le contrôle de l'émotion, de l'humeur ou encore de la cognition. Elles comptent la noradrénaline (NA), la sérotonine (5-HT), la dopamine (DA) et le GABA. Le système cholinergique est également impliqué [9].

Le niveau accru de transporteur de la DA dans le striatum entraîne une diminution de la fonction dopaminergique [22]. La neurotransmission de DA est donc abaissée et cela conduit à une dépression bipolaire. La dépression est également retrouvée chez des patients présentant une diminution de la concentration urinaire de NA et de son métabolite [23] ainsi qu'une surface de locus coeruleus moins occupée en NA et en 5-HT. De plus, ces personnes présentent moins de tyrosine hydroxylase et de tryptophane hydroxylase, enzymes clés dans la synthèse de ces monoamines [21] [24] [25].

Au contraire, lors de manie, les patients bipolaires présentent une augmentation de la disponibilité de récepteurs dopaminergiques D2 et D3 dans le striatum modulant ainsi la neurotransmission dopaminergique à la hausse [22]. Dans le striatum ventral de patients maniaques, un niveau plus élevé de DA a été retrouvé [23]. Il en est de même pour la NA. Celle-ci a été augmentée dans les urines de ces patients [21] [26].

Le désordre de ces monoamines conduit à une difficulté à gérer les émotions. L'hyperréactivité émotionnelle entraîne le développement de troubles de l'humeur [8].



Figure 2 : Déséquilibre des monoamines et trouble bipolaire (personnel)

c. Endocrinienne

Le système nerveux central comprend l'axe hypothalamo-hypophysaire qui régule de nombreuses fonctions hormonales. Il est composé de l'hypothalamus, une région dans le cerveau et l'hypophyse, une glande endocrinienne. La première contrôle la deuxième et sécrète de multiples hormones agissant sur des glandes endocrines d'organes cibles.

Effet de l'hormone de libération de la thyrotropine

La stimulation de l'hypothalamus entraîne une libération de l'hormone peptidique thyrotrope (TRH ou *Thyrotropin-releasing hormone*) ayant une action sur la glande pituitaire. Celle-ci étant à l'origine de la libération de la thyrotropine (TSH ou *Thyrotropin stimulating hormone*). La TSH ayant une action sur la thyroïde est responsable de la libération des hormones thyroïdiennes T3 (triiodothyronine) et T4 (thyroxine). Ces hormones produites en quantités suffisantes inhibent l'axe hypothalamo-hypophysaire par un rétrocontrôle négatif (*Figure 3*).

Dans le trouble bipolaire, en situation de stress, la vasomotricité des vaisseaux thyroïdiens est à l'origine d'une augmentation ou d'une diminution de la fonction thyroïdienne. T3 et T4 sont à l'origine d'une augmentation de la sensibilité aux récepteurs monoaminergiques. Cela facilite la potentialisation d'un effet antidépresseur [26].

Corticostéroïdes et système ACTH

Tout comme l'axe hypothalamo-hypophysaire thyroïdien, l'hypothalamus est à l'origine d'autres libérations d'hormones, la CRH (corticotrophine ou *corticotropin releasing hormone*). Celle-ci libère de l'ACTH (adrénocorticotrophine) par son action sur l'hypophyse. Elle stimule la glande corticosurrénale. Cette dernière est responsable de la synthèse de cortisol qui à son tour, quand il est produit en grande quantité, joue un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien (HPA).

En situation de stress présent dans la dépression bipolaire, l'ACTH est stimulée par de la 5-HT, à l'origine de l'augmentation nette de corticostéroïdes comme le 17-hydroxycorticostéroïde.

Le système noradrénergique a la capacité, en stimulant les récepteurs α de l'ACTH, d'inhiber l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien, entraînant une diminution de la libération de cortisol [26].

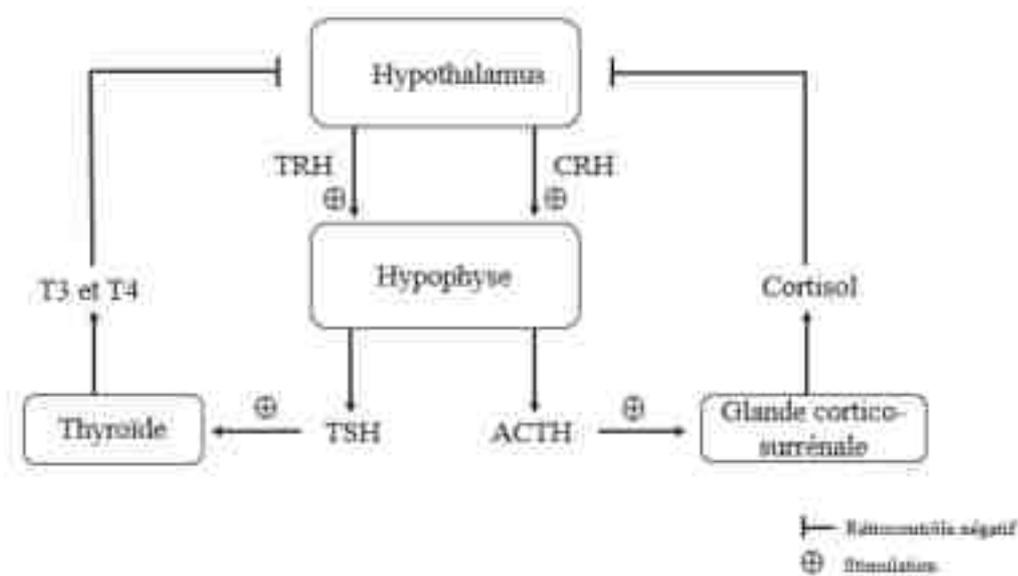


Figure 3 : Régulation des hormones thyroïdiennes et du cortisol (personnel)

d. Système digestif et TB

Le microbiote intestinal humain comprend des micro-organismes tels que des bactéries, des champignons, des virus et des bactériophages. Ces derniers produisent des Microbe Associated Molecular Patterns (MAMP) ou motifs moléculaires associés aux microbes des neurotransmetteurs et des acides gras à courtes chaînes comme le butyrate et l'acétate.

Le butyrate veille à maintenir les jonctions serrées des cellules entéro-épithéliales. Ces cellules sont localisées tout le long de la paroi intestinale et assurent la bonne communication avec le système nerveux central. L'acétate passe la BHE et communique avec l'HPA, contrôle l'appétit mais permet aussi la libération de CRH puis de cortisol.

Le système nerveux central renvoie des signaux via le nerf vague. L'intestin et le cerveau communiquent via un flux dit bidirectionnel [27].

Des modifications du microbiote intestinal peuvent être associées au trouble bipolaire. Celles-ci entraînent l'élévation ou la baisse de bactéries et apparaissent lors d'une infection, d'administration d'antibiotiques et de stress.

Ces micro-organismes peuvent causer des déséquilibres au sein des barrières intestinale et hémato-encéphalique. Les MAMP traversent la barrière intestinale, sortent de l'intestin et provoquent une réaction immunitaire. Les MAMP sont reconnus par des récepteurs TLR sur des macrophages et entraînent la formation de cytokines inflammatoires comme IL-6, IL-1 β , IFN- γ et TFN- α . Celles-ci passent la BHE et entraînent une neuro inflammation. Cette réaction inflammatoire provoque d'une part une augmentation de la fonction de SERT et donc une diminution de la neurotransmission sérotoninergique. D'autre part l'IFN- γ induit l'activation d'une enzyme IDO à l'origine de métabolites neurotoxiques. Ces dérèglements seraient à l'origine de la dépression, de l'anxiété ainsi que du stress [28].

e. Electrolytique

Au cours d'un trouble bipolaire, la distribution intra et extracellulaire de l'eau et des électrolytes varie.

Lors de dépression bipolaire, par exemple, l'activité de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase localisée sur la membrane d'érythrocyte diminue entraînant une absence d'apport de sodium et de potassium. Cela provoque une rétention de sodium intracellulaire et une diminution de potassium intracellulaire et totale [26].

Cette pompe est la cible de nombreux médicaments dont les régulateurs de l'humeur.

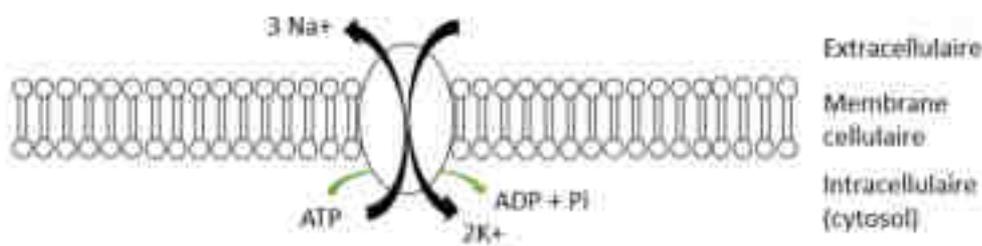


Image 2 : Pompe Na⁺/K⁺ ATPase (schéma personnel)

f. Mitochondriale

Physiologiquement, la chaîne respiratoire mitochondriale est composée de complexes réalisant des réactions d'oxydoréduction pour fournir de l'ATP et donc de l'énergie à la cellule.

Une personne souffrant de bipolarité peut avoir une déficience du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Un dysfonctionnement mitochondrial est à l'origine d'une production de radicaux libres oxygénés dans les cellules humaines (hors globules rouges) conduisant à un stress oxydatif cellulaire ainsi qu'à une diminution de production d'énergie.

Les conséquences de ces effets provoquent des dommages cellulaires et moléculaires [26].

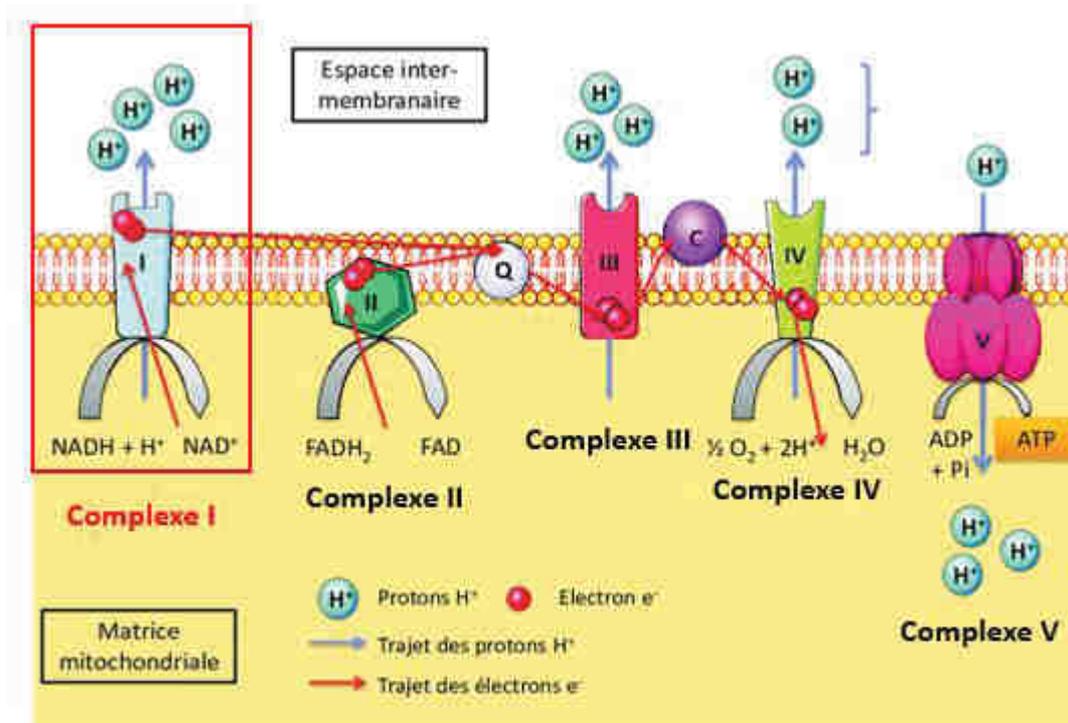


Image 3 : Les cinq complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale, adapté (d'après Villedieu C.)

VI. Conséquences

1. *Comorbidités*

Le trouble bipolaire peut être associé à des affections comorbides. Parmi ces dernières, on retrouve les troubles anxieux [29] et de la personnalité.

L'abus de substances comme la surconsommation de toxiques est renseignée dans 60% des cas (Gay C., 2008).

« Une des causes les plus fréquentes d'arrêt du traitement » est le surpoids, décrit comme étant plus important lors de maladie bipolaire que dans la population générale (Mc Elroy et *al.*, 2004). Le surpoids, mais également l'obésité peuvent être à l'origine de maladies cardiovasculaires comme le diabète de type II, décrit dans le trouble bipolaire. Des cas d'hyperthyroïdie ont été découverts mais « régressent habituellement sous traitement ».

Au-delà des comorbidités décrites, les troubles du comportement alimentaire jouent un rôle dans le trouble bipolaire.

Ces affections, plus fréquentes lors d'épisodes mixtes, peuvent aggraver le pronostic de la maladie, la fréquence des épisodes, majorer les symptômes, entraîner une non-adhésion aux traitements et ainsi prolonger la durée des hospitalisations quand elle s'avère nécessaire.

2. Suicide

Le trouble bipolaire conduit le plus fréquemment aux tentatives de suicide. Actuellement, 25 à 50% des patients ont tenté de mettre fin à leur jours au moins une fois dans leur vie et 8 à 19% finiront par se suicider. Il s'agit d'une des principales causes de décès évitables. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique.

3. Disparités raciales

Il existe des disparités entre personnes Africaines et Européennes lors du diagnostic. Celui-ci, souvent erroné, est dû à des lacunes dans la recherche biologique par manque de moyens, d'accès au système de santé, par de la discrimination, de la pauvreté ainsi que de la ségrégation. Le diagnostic à tort tend à amener les soignants vers une mauvaise classification du trouble bipolaire, des symptômes ou des comorbidités et de maladies comme la schizophrénie [30].

VII. Diagnostic

La maladie se diagnostique cliniquement le plus souvent entre 15 et 25 ans. Elle débute le plus souvent par un épisode dépressif chez les femmes et maniaque chez les hommes.

Dû à son hétérogénéité et la fréquence des comorbidités, la pathologie est difficile à diagnostiquer. De ce fait, le diagnostic n'est pas posé au début de la maladie mais souvent dix ans après, faute d'un nombre important de facteurs de risque pouvant aggraver ou masquer le diagnostic.

Lors d'épisodes mixtes, la symptomatologie est plus complexe que des épisodes isolés puisque ces derniers regroupent à la fois des symptômes dépressifs et maniaques, ce qui peut rendre le diagnostic difficile.

L'examen est surtout basé sur la clinique et est complété par des recherches complémentaires.

Avant de poser le diagnostic de trouble bipolaire il est nécessaire d'éliminer un trouble unipolaire. Dans le cas de dépression unipolaire le patient présentera un risque suicidaire plus élevé et souvent associé à des psychoses [31].

Un index de bipolarité nommé index de Sachs (*annexe 1*) est calculé afin de poser le bon diagnostic. Il prend en compte les caractéristiques de l'épisode, l'âge du premier épisode, la qualité des intervalles entre les épisodes, l'évolution ainsi que les troubles associés, la réponse au traitement et l'histoire familiale.

Un résultat supérieur à 60 nécessite un traitement thymorégulateur. Si le résultat est inférieur, le trouble bipolaire ne peut pas être exclu et la mise en place d'un traitement stabilisant l'humeur peut tout de même être utilisé pour traiter les symptômes agressifs et impulsifs que peut évoquer le patient.

Chapitre 2 : Prise en charge des symptômes de la maladie

I. Médecine conventionnelle

Cette thérapie permet de traiter les accès aigus de manie ou de dépression, de prévenir les rechutes et d'éviter la persistance de symptômes d'un déclin cognitif.

Lors d'un épisode maniaque ou mixte, un traitement thymorégulateur par des sels de lithium, des anticonvulsivants ou des antipsychotiques atypiques sont utilisés [32] [33].

Des traitements adjuvants peuvent être ajoutés.

En cas de réponse au traitement, après quatre à six semaines il est recommandé de continuer la thérapie avec les traitements initiaux. En cas d'échec, le professionnel de santé prescrira une bithérapie thymorégulatrice par des sels de lithium et un anticonvulsivant ou un antipsychotique.

Lors d'un épisode dépressif d'intensité modérée à sévère, un traitement thymorégulateur par un antipsychotique, des sels de lithium ou des anticonvulsivants +/- un antidépresseur est instauré.

En cas d'échec après quatre à six semaines de traitement, une bithérapie thymorégulatrice par des sels de lithium et un antiépileptique ou un antipsychotique et un anticonvulsivant sera utilisé.

Afin de prévenir les rechutes, si le traitement s'avère efficace, il est recommandé au patient de poursuivre la thérapie et d'y ajouter une thérapie non conventionnelle comme de la psychoéducation.

1. Sels de lithium

Le carbonate de lithium est un élément minéral naturel, connu comme un « gold standard » dans le traitement du trouble bipolaire.

Utilisé en première intention comme normothymique, il a une action curative de l'accès maniaque, prévient les rechutes et peut être utilisé dans le cas de dépression bipolaire [32] [34] [35].

Ses mécanismes d'action sont nombreux et ne sont pas totalement connus dans la bipolarité [36].

Il est décrit que cette molécule modifie le transport du sodium dans les cellules nerveuses et musculaires. Il diminue la concentration de seconds messagers comme la protéine kinase C et l'inositol monophosphate, éléments clés modulant la neurotransmission [37].

Le lithium augmente le turn-over des monoamines telles que la DA, la 5-HT, la NA et l'acétylcholine [26]. Celles-ci jouent également un rôle dans la neurotransmission.

Ses actions lui permettent de stimuler la neurogenèse en augmentant le contenu de la substance blanche et grise ainsi que la densité des cellules dendritiques dans le cortex frontal [34] [36].

Ce normothymique est neuroprotecteur. Il régule la fonction mitochondriale, abaisse le stress oxydatif cellulaire et augmente le BDNF dans les neurones hippocampiques et corticaux [38].

Les sels de lithium sont des médicaments avec une fenêtre thérapeutique étroite. Ainsi, tout au long du traitement, une surveillance de la lithiémie est nécessaire. Celle-ci n'étant pas fixe, elle varie tout au long de la journée selon la consommation de liquides et les émonctoires. Elle est dosée une fois tous les cinq à sept jours en début de traitement et une fois tous les trois mois quand la lithiémie est stable. Le dosage sanguin du lithium inclut la concentration intermédiaire. Celle-ci est mesurée 12 heures après la prise du dernier comprimé. La norme se situe entre 0,8-1,2 mEq/L. Ce paramètre peut se mesurer 24 heures après, on parle alors de concentration résiduelle avec une norme comprise entre 0,5-0,8 mEq/L.

Si la lithiémie n'est pas comprise dans les normes, un risque de sous- ou surdosage est possible et est à l'origine d'effets indésirables allant du simple trouble digestif à l'insuffisance rénale ou cardiaque.

L'instauration de ce traitement nécessite des examens pré-thérapeutiques. Il est nécessaire de contrôler la fonction rénale et cardiaque pour exclure tout trouble.

Le médicament met souvent quelques semaines à agir. Il est souvent utilisé à une posologie de 900 à 1200 mg par jour en maintien ou 1800 mg par jour en accès aigu [34].

Des alternatives sont possibles en cas d'intolérance(s) au traitement [39].

2. Antiépileptiques

Les antiépileptiques comme la lamotrigine, la carbamazépine, le divalproate de sodium ou le valpromide sont utilisés en cas de manie, de dépression bipolaire ou d'états mixtes. Ils sont également utilisés pour éviter les rechutes [32] [34] [35].

La lamotrigine pourrait être le seul médicament ayant un effet bénéfique sur les épisodes dépressifs de la maladie bipolaire [39]. Cette molécule agit comme un bloqueur des canaux sodiques et calciques voltages dépendants. La lamotrigine module la neurotransmission de glutamate et d'aspartate [34] [37].

Les effets indésirables sont le plus souvent de la sédation et des troubles digestifs.

L'instauration du traitement se fait par paliers de 25 mg, habituellement toutes les deux semaines jusque 100 mg, puis par paliers de 50 mg jusqu'à une posologie moyenne de 200 mg par jour. L'introduction lente du médicament va minimiser l'apparition de toxidermies bulleuses épidermiques. Il s'agit d'allergies médicamenteuses comme les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, potentiellement mortels. Ces derniers entraînent une destruction brutale de la couche superficielle de la peau et des

muqueuses. Lors d'atteinte de Stevens-Johnson, la surface corporelle est touchée à 10% contre 30% pour le syndrome de Lyell [34] [40].

La carbamazépine, utilisée dans la manie aiguë en première intention [33] peut également entraîner un syndrome de Stevens-Johnson. De ce fait, la titration du médicament se fait de manière lente. Celle-ci débute par 200 mg deux fois par jour jusqu'à une dose maximale de 1200 mg chez les adultes et 1000 mg chez les enfants de moins de 15 ans [34].

Ce traitement peut entraîner d'autres effets indésirables. Ce peut être des troubles digestifs, une prise de poids, une sédation et des atteintes sanguines.

Cet anticonvulsivant interagit avec la conformation ouverte des canaux sodiques voltages dépendants et bloque un site spécifique de la sous-unité α . Tout comme la lamotrigine, elle module la libération de glutamate.

Avant la mise en place du traitement par carbamazépine et pendant, plusieurs examens sont recommandés : NFS, exploration des fonctions hépatique, rénale et thyroïdienne.

Le Dépamide® (valpromide) et le Dépakote® (divalproate de sodium) sont des antiépileptiques utilisés dans le trouble bipolaire. Ces médicaments dont le métabolite est l'acide valproïque sont les seules spécialités ayant l'indication dans le traitement des accès maniaques en cas de contre-indication ou d'intolérance aux sels de lithium [41].

Ces antiépileptiques bloquent les canaux sodiques voltages dépendants et augmentent les concentrations de GABA.

Comme tout médicament, ils peuvent entraîner des effets indésirables. Ces derniers sont une prise de poids, des troubles digestifs, une atteinte du système nerveux et du sang.

Ces deux molécules sont des médicaments à dispensation particulière. La prescription initiale annuelle est réservée aux psychiatres. Le renouvellement est non restreint.

Lors d'une délivrance de ces médicaments à l'officine, le pharmacien doit contrôler un formulaire d'accord de soins co-signé par le médecin prescripteur et le patient s'il s'agit de femmes en âge de procréer. Pour ces dernières, une contraception efficace doit être mise en place. Les spécialités à base de valproate sont connues pour entraîner des effets tératogènes. C'est pourquoi une surveillance particulière pendant le traitement est nécessaire.

3. Neuroleptiques de deuxième génération

En cas d'accès aigu de manie, d'hypomanie ou d'états mixtes, des antipsychotiques atypiques seront utilisés pour pallier la transmission dopaminergique excessive. Ils diminuent l'intensité des accès maniaques et préviennent les récurrences de rechutes de l'humeur.

Parmi eux, il existe la quétiapine, l'olanzapine, la rispéridone et l'aripiprazole [42]. Ils sont moins utilisés pour les états dépressifs.

Ces médicaments sont connus pour bloquer l'action de la DA sur son récepteur D2 et augmenter en parallèle l'activité de la 5-HT [37]. A noter que les neuroleptiques peuvent également induire un antagonisme sérotoninergique si la DA n'est pas sollicitée [42].

Tout comme la carbamazépine, les effets indésirables des neuroleptiques de deuxième génération sont essentiellement la prise de poids et la sédation. Pour cela, avant de débuter un traitement et pendant celui-ci, un contrôle de l'IMC est nécessaire.

De plus, une recherche de toute cause personnelle et familiale de diabète, d'obésité, de dyslipidémie ou d'hypertension est nécessaire et ce pour éviter des complications cardiovasculaires.

Si ces paramètres sont présents, un suivi médical avec une prise en charge nutritionnelle, pondérale, tabagique ainsi qu'un programme d'activité physique seront initiés [34].

4. Autres médicaments adjuvants aux traitements habituels

a. Antidépresseurs

En cas de dépression bipolaire, ces médicaments sont utilisés en association aux normothymiques [32].

On compte plusieurs classes [26] :

- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS),
- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (ISRNA),
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO),
- les antidépresseurs tricycliques

Ces médicaments augmentent la concentration des neurotransmetteurs dans l'espace synaptique.

Les antidépresseurs ne sont pas recommandés lors d'épisodes mixtes. Ils peuvent aggraver les symptômes de manie.

Afin d'éviter tout risque de symptômes de sevrage, lorsqu'un arrêt est envisagé, il est nécessaire de le faire progressivement.

b. Benzodiazépines

Cette classe de médicaments peut être prescrite en cas de décompensation thymique. Cette dernière se caractérise par des symptômes d'agitation et de troubles du sommeil.

Les benzodiazépines comprennent les anxiolytiques et les hypnotiques, également utilisées dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire [43].

Tout comme l'usage des antidépresseurs, les benzodiazépines ne doivent pas être arrêtées brutalement. Un arrêt progressif est recommandé si celui-ci est envisagé.

5. Cas de la femme enceinte

La grossesse serait une période de vulnérabilité psychiatrique.

Un risque de décompensation thymique avec l'apparition d'épisodes dépressifs, maniaques ou mixtes a été décrit chez des patientes souffrant de trouble bipolaire de type I [44]. Ce dernier est plus fréquent en post-partum que pendant la grossesse.

Afin d'en trouver la cause, plusieurs facteurs de risque ont été observés pendant cette période.

Au cours de la grossesse, l'âge de début de la maladie, les antécédents familiaux psychiatriques, la présence de complications gynéco-obstétriques ne sont pas corrélés à l'apparition de rechutes. Ce n'est pas le cas pour le nombre d'accès antérieurs, qui est un indicateur d'un nombre plus élevé de décompensation.

Au cours du post-partum, « l'âge de début précoce est prédictif d'une décompensation après un premier accouchement », mentionnent Akdeniz et *al.* Les antécédents familiaux psychiatriques, les complications gynéco-obstétricales peuvent être à l'origine de nouveaux épisodes.

Pour éviter l'apparition de décompensation thymique, il est nécessaire que la grossesse soit suivie de près par un médecin, pouvant adapter le traitement par thymorégulateur, anticonvulsivant ou antipsychotique.

Il n'est pas sans savoir que certains traitements conventionnels comme l'acide valproïque ont un risque accru d'effets néfastes sur le fœtus. On note notamment des malformations de plusieurs organes, des atteintes sanguines, des troubles cognitifs, comportementaux, moteurs et autistiques. Le lithium, largement utilisé, est également à risque de malformations cardiaques pendant le 1^{er} trimestre de grossesse.

Le médecin doit dans tous les cas de grossesse, évaluer le rapport bénéfice/risque du traitement et l'adapter avec précaution si nécessaire.

II. Médecines alternatives et complémentaires

Le traitement médicamenteux n'est pas toujours suffisant lors d'un trouble bipolaire. Il arrive que les patients aient des effets secondaires et/ou se sentent isolés, ne comprennent pas ce qui leur arrive et ainsi soient déséquilibrés malgré la mise en place d'un protocole bien établi par le médecin. Il est donc important de trouver un complément à la médecine conventionnelle afin que le patient puisse vivre au mieux sa maladie.

En tenant compte de ces considérations, les médecines alternatives ont tout un rôle à jouer [45] [46] [47].

I. Psychothérapie

La psychothérapie est une thérapeutique utilisée pour « un trouble mental, pour des perturbations comportementales ou pour tout autre problème entraînant une souffrance ou une détresse psychologique qui a pour but de favoriser chez le client des changements significatifs dans son fonctionnement cognitif, émotionnel ou comportemental, dans son système interpersonnel, dans sa personnalité ou dans son état de santé. Ce traitement va au-delà d'une aide visant à faire face aux difficultés courantes ou d'un rapport de conseils ou de soutien » [48].

Celle-ci regroupe plusieurs disciplines comme la psychoéducation, la thérapie cognitivo-comportementale et la thérapie familiale.

a. Psychoéducation

La psychoéducation [49] [50] est une technique d'éducation, d'information et de conseil au patient [51]. Elle lui permet de comprendre sa maladie ainsi que les bénéfices de ses traitements. Cette thérapie est à l'origine d'une meilleure adhésion aux stabilisateurs de l'humeur [37] et d'une réinsertion au sein de la société.

Elle s'adresse aux patients sous traitement médicamenteux ayant un trouble bipolaire de type I et II, lors de rechutes et quand ils souhaitent savoir comment gérer au mieux leur maladie.

b. Thérapie cognitivo-comportementale (TCC)

Ce type de psychothérapie est axé sur les comportements et la cognition de l'individu. La thérapie est utilisée en deuxième intention après la psychoéducation. Elle est recommandée pour la dépression bipolaire aiguë et le maintien du trouble bipolaire.

Elle favorise la participation et l'intégration du patient. Elle lui apporte tous les outils nécessaires afin que le patient puisse être autonome face à la gestion de sa maladie [47] [52].

c. Thérapie familiale

Tout comme la TCC, la thérapie familiale constitue une clé dans le traitement complémentaire du trouble bipolaire. Celle-ci intègre la famille dans la prise en charge de la maladie. Également utilisée en deuxième ligne de traitement, elle utilise la communication, la coopération et le soutien de la famille dans un but d'améliorer l'état de santé et la qualité de vie du patient [47].

2. Acupuncture

« L'exercice de l'acupuncture constitue tout acte de stimulation, généralement au moyen d'aiguilles, de certains sites déterminés de la peau, des muqueuses ou des tissus sous-cutanés du corps humain dans le but d'améliorer la santé ou de soulager la douleur » [53].

Elle agit à la fois sur la douleur avec son effet analgésique mais a également d'autres vertus comme des effets relaxants, harmonisants, modulateurs et réparateurs.

Cette CAM a déjà été décrite comme jouant un rôle dans des symptômes physiques associés.

Actuellement, les preuves sont faibles [54] mais on peut faire l'hypothèse que l'activation du système nerveux pourrait être liée à son action dans la dépression [55] [56].

Cette thérapie agit sur le système nerveux en affectant les niveaux de neurotransmetteurs comme la 5-HT et la NA. Une voie adrénérgique est également affectée et comprend l'AMP, la PKAc et l'AC.

3. Phytothérapie

La phytothérapie est une médication par les drogues végétales. Celles-ci « sont essentiellement des plantes ou parties de plantes entières, fragmentées ou brisées, utilisées en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais » Ph. Eur. 10.6, 1433 (07/2017).

Elle est utilisée en complément de la médecine conventionnelle [57] et agit dans les symptômes du trouble bipolaire : la dépression, l'anxiété, l'insomnie ou encore l'agitation.

Le curcuma, le safran, le millepertuis [58], le cataire, le ginseng ou encore la lavande sont des plantes antidépressives. On retrouve également la matricaire, la valériane, la mélisse, la passiflore ou le kava qui vont agir sur les symptômes de l'anxiété ou de l'agitation [57] [58] [59]. L'utilisation de plantes antidépressives doit être faite avec précaution car certaines d'entre-elles comme le ginseng ou le millepertuis peuvent induire des symptômes de manie si elles sont utilisées à forte dose ou à mauvais escient [57] [58] [59] [60].

4. *Electroconvulsivothérapie (ECT)*

Dans certains cas il arrive que les patients développent des résistances ou des contre-indications aux traitements médicamenteux.

Dans ce cas, il existe une alternative qu'est l'électroconvulsivothérapie. Il s'agit aujourd'hui d'une technique largement utilisée mais encore controversée [61] [62].

L'ECT est une technique non invasive, utilisée en psychiatrie dès lors que les traitements contre la manie et la dépression aiguë indiqués en première, deuxième et troisième ligne s'avèrent inefficaces, sont contre-indiqués ou ne sont pas supportés. Cette thérapie n'est pas spécifique du trouble bipolaire. Elle intervient dans d'autres pathologies comme la dépression, la schizophrénie ou encore la catatonie⁴ [63].

Le traitement se présente généralement par envoi d'un courant bref d'une durée de quelques dizaines de secondes provoquant une crise convulsive. Ceci entraîne par la suite une augmentation de la neurotransmission monoaminergique, action recherchée dans la dépression.

⁴ « syndrome psychomoteur complexe qui associe des signes comportementaux, des signes moteurs et des signes neurovégétatifs » (HAS)

Chapitre 3 : L'aromathérapie

L'aromathérapie est connue depuis plusieurs milliers d'années et est utilisée en traitement à visée préventive et thérapeutique [64].

I. Historique

Cette technique est déjà connue depuis l'Antiquité dans divers ouvrages et civilisations qui placent celle-ci au cœur de leur médecine [65] :

- les aborigènes d'Australie utilisaient les feuilles de *Melaleuca* sp.,
- les africains se servaient de résines et gommes des plantes *Commiphora* sp. et *Boswellia* sp.,
- les amérindiens inhalaient les huiles grâce à la vapeur d'eau et à la chaleur du feu dans des tentes de sudation,
- les chinois pratiquaient la moxibustion,
- les indigènes se servaient de plantes sous forme de poudre, d'infusion ou encore d'eaux aromatiques,
- les égyptiens utilisaient des alambics à trois récipients pour élaborer des élixirs et des essences (E) florales, formes de « vecteur de séduction et de charme dans les relations humaines » [66],
- les grecs réalisaient des fumigations aromatiques afin de lutter contre des épidémies.

L'évolution de la distillation de l'alcool avec l'invention du serpent refroidisseur par Avicenne, médecin arabe du Moyen-Âge a servi à l'essor de l'aromathérapie.

C'est en 1928 que le terme « aromathérapie » du grec *aroma* (odeur) et *therapia* (soin/cure) [65] est décrit pour la première fois par Gattefossé R-M., pharmacien français.

Elle se définit comme l'art de soigner avec des « plantes aromatiques dont on extrait les huiles essentielles » [66].

II. Définition et techniques d'obtention

Une HE est un « produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. Une huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition ». Ph. Eur. 10.6, 2098 (01/2008).

1. *Entraînement à la vapeur d'eau*

Ce mode d'obtention des HE est le plus utilisé. C'est un procédé d'extraction mettant en contact une cuve remplie d'eau avec une source de chaleur afin d'obtenir de la vapeur d'eau.

Celle-ci passe à travers les plantes aromatiques pour en extraire des composés volatils. Se crée alors une condensation lors du passage de la vapeur d'eau chargée en HE dans le serpentin au contact d'eau froide. Finalement, deux phases sont retrouvées : une phase en générale moins dense contenant l'huile et une phase aqueuse.

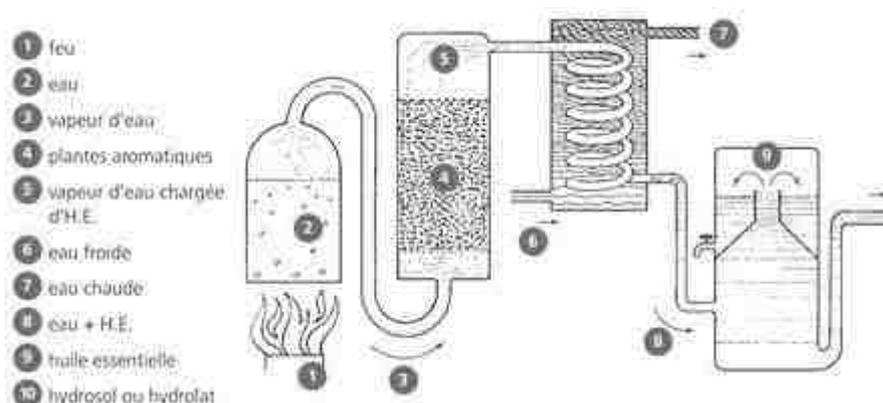


Image 4 : La distillation par entraînement à la vapeur d'eau [68]

2. *Hydrodistillation*

Ce mode d'obtention des HE est une distillation à la vapeur d'eau mettant en contact direct l'eau et la plante aromatique. Le reste du procédé est similaire à la technique vue précédemment.

3. *Expression à froid*

Il s'agit d'un procédé mécanique sans chauffage réalisé à partir d'épicarpes d'agrumes « suivi d'une séparation par un procédé physique » [64] comprenant une décantation et une centrifugation.

Le produit obtenu n'est pas une HE mais une Ess. Cette dernière ne subit « aucune modification biochimique » [66] et est donc différente d'une HE.

4. *Critères qualité d'une HE*

Avant toute utilisation d'une HE il faut s'assurer que la nature et l'origine de la plante aromatique soient connues [67].

Pour cela il faut veiller à la connaissance de :

- l'identification botanique avec le nom de la famille de la plante, le genre, l'espèce, la sous-espèce, le cultivar,
- l'origine géographique pouvant être différente pour une même espèce botanique,
- la partie de la plante utilisée lui conférant des propriétés différentes selon que ce soit la fleur, la feuille, la racine ou encore une résine,

- la culture biologique prouvant l'absence de contaminations par des pesticides et l'utilisation possible pour des vertus thérapeutiques,
- le moment de cueillette de la plante qui selon les saisons ne développe pas les mêmes molécules.
- le chémotype⁵ permettant de savoir quelles molécules sont biochimiquement actives,
- sa qualité. Elle doit être botaniquement, biochimiquement définie et « non déterpénée, non rectifiée, non reconstituée chimiquement, non adultérée, non diluée et dépourvue de traces de solvant » [65].

5. Voies d'administration des HE

Afin de pouvoir utiliser au mieux des HE il est important de savoir comment celles-ci peuvent être administrées, les recommandations à ne pas manquer, les posologies à ne pas dépasser et les principales contre-indications.

a. Voie cutanée

Les affections cutanées d'origines infectieuses, inflammatoires, allergiques, auto-immunes, peuvent être traitées par l'application d'HE sur la peau. Cette action peut être recherchée pour les céphalées et/ou les migraines, l'anxiété ou le stress.

Divers modes d'application existent : l'onction, la friction, le massage, la perfusion aromatique ou l'embaumement vivant [64].

i. Mécanisme d'action

Les HE passent à travers l'épiderme, l'appareil pilosébacé ou les glandes sudoripares, le derme et enfin l'hypoderme. Ce dernier richement vascularisé peut dans de rares cas libérer des HE dans la circulation générale. Celles-ci exercent par la suite une action systémique.

ii. Recommandations

Les HE ou E appliquées pures sur la peau peuvent entraîner des irritations locales ou des allergies. De ce fait, elles sont réservées à l'urgence.

Pour une utilisation sécuritaire, il est donc conseillé de les utiliser diluées dans un support tel qu'une huile végétale (exemple de l'huile de jojoba), une crème, une pommade par exemple. En fonction de l'action recherchée, elles le seront plus ou moins.

⁵ Ou chimiotype ou race chimique de l'HE [66].

La voie cutanée est possible chez les enfants, femmes enceintes et allaitantes.

Notons toutefois que dans de rares cas le passage systémique étant possible, certaines HE et E ne seront pas utilisées dans ces populations car elles sont contre-indiquées.

Les E d'agrumes peuvent générer une photosensibilisation. Il est donc important de ne pas s'exposer aux ultra-violets (cabines et soleil) pendant les huit à douze heures suivant l'application de celles-ci [65] [64].

b. Voie orale

Les HE prises *per os* sont utilisées pour traiter des troubles digestifs ainsi que des infections respiratoires et urinaires.

i. Mécanisme d'action

Elles sont soit administrées par voie sublinguale pour un effet rapide dans la circulation générale ou sur la langue pour agir sur les voies respiratoires.

Elles peuvent être également dégluties et absorbées par la muqueuse digestive . Par la suite, elles sont distribuées dans la circulation sanguine où elles sont métabolisées par le foie et éliminées par les reins. Du fait de leur passage hépatique et rénal certaines HE sont capables d'entraîner la formation de composés toxiques et ainsi une hépato- et néphrotoxicité.

ii. Recommandations

Pour éviter tout risque de toxicité ou d'irritation du tube digestif [64], les HE doivent être diluées.

De manière générale il est recommandé de :

- ne pas dépasser 6 gouttes d'HE par jour prises soient pures ou en mélanges,
- respecter une dose thérapeutique usuelle de 10 mg HE/kg/j chez l'adulte d'après Faucon M [64],
- selon Franchomme P., les doses journalières recommandées par voie orale toutes HE confondues sont de 150 mg à 300 mg/jour pour un adulte [68] [69],
- espacer les prises en 2 à 3 prises par jour,
- utiliser ponctuellement les HE en cure courte de 5 à 7 jours,
- si une cure prolongée est envisagée, il est conseillé de :
 - o faire trois semaines de cure et une semaine de fenêtre thérapeutique,
 - o utiliser des HE hépato protectrices comme l'Ess. de citron, l'HE de carotte, de menthe poivrée ou encore de romarin à verbénone [65].

La voie *per os* est à utiliser avec grande prudence chez les personnes souffrant d'ulcères gastroduodénaux [64], de reflux gastro-œsophagiens ou de mucites buccales. Les HE dites irritantes sont contre indiquées chez ces personnes (HE à phénols, à cinnamaldéhyde...)

Par mesure de précaution, la voie orale est aussi déconseillée chez les enfants de moins de douze ans et contre indiquée pour les enfants de moins de 6 ans, les femmes enceintes et allaitantes [65] [68].

Les personnes ayant un traitement par antipsychotiques peuvent présenter plus de symptômes digestifs que la normale [70]. En effet, les neuroleptiques classiques et les atypiques tels que de la quétiapine ou de la rispéridone peuvent induire une obstruction intestinale, de la constipation, un iléus paralytique, des douleurs abdominales. Ces effets sont souvent sous-estimés (Pr. Micallef J.). Pour ces personnes, il serait intéressant d'utiliser une HE digestive en complément afin d'éviter une accentuation des effets et/ou proposer une autre voie d'administration.

c. Voie respiratoire

Cette voie permet de traiter des affections respiratoires et de « créer des atmosphères toniques, relaxantes ou antiseptiques » [64]. Elle utilise l'inhalation humide, l'inhalation sèche, l'olfactothérapie et la diffusion atmosphérique.

i. Mécanisme d'action

Les molécules odorantes contenues dans les huiles essentielles sont inhalées via la cavité nasale et peuvent induire deux types de mécanismes d'action.

Si l'action recherchée est le traitement de la sphère émotionnelle, respirer des HE avec les mains en cathédrale, avec un stick inhaleur, en respirant un flacon d'HE ou en diffusant celle-ci entraîne la libération de molécules volatiles. Celles-ci se fixent sur les chimiorécepteurs olfactifs nasaux. Ces derniers sont localisés sur les terminaisons nerveuses des neurones olfactifs situés dans l'épithélium olfactif. Ils convertissent le stimulus chimique en impulsion électrique. Les neurones envoient des signaux vers le bulbe olfactif et induisent ainsi un potentiel d'action [65]. Les impulsions électriques sont envoyées au cerveau via le bulbe et le cortex olfactif supérieur et entraînent la libération de neurotransmetteurs [71].

Si l'action recherchée est le traitement de la sphère ORL, les composés des HE agissent sur les voies respiratoires supérieures.

En fonction de la quantité administrée et ou des HE utilisées, une fraction peut atteindre la circulation générale et/ou la barrière hémato-encéphalique. Elles agissent alors sur diverses régions cérébrales et ont ainsi une action sur la sphère émotionnelle [71] [72].

ii. Recommandations

L'usage d'HE à phénols ou à aldéhydes aromatiques est déconseillé en raison de leur risque irritant. Les cétones sont elles aussi à éviter. Elles peuvent entraîner une neurotoxicité.

Il est déconseillé d'utiliser cette voie avant six ans, de diffuser des huiles essentielles en présence d'un nourrisson, d'une personne asthmatique, d'un insuffisant respiratoire et/ou d'un épileptique.

d. Voie rectale

La voie rectale est utilisée comme alternative à la voie orale.

i. Mécanisme d'action

Les HE sont administrées dans le rectum à l'aide de suppositoires ou de micro-lavements et sont absorbées par la muqueuse rectale vascularisée.

Elles entraînent une action locale et systémique par leur distribution dans la circulation via la voie directe recto-cardio-pulmonaire.

ii. Recommandations

Cette voie est connue pour avoir des risques de complications neurologiques et est de ce fait contre-indiquée chez les nourrissons et les personnes ayant des antécédents de convulsions [65].

Les autres contre-indications à l'utilisation de cette voie sont les hémorroïdes, la rectocolite hémorragique et l'emploi d'HE comprenant des cétones [73].

Du fait de leur passage systémique possible, leur usage est déconseillé chez la femme enceinte. Les HE allergisantes, irritantes ou rubéifiantes ne sont pas recommandées.

Tableau 1 : Masse HE possible pour la voie rectale en fonction de l'âge du patient [66] [73]

	Enfant (> 30 mois)	Enfant (> 8 ans)	Adulte
Posologie	40 à 80 mg par prise 3 fois par jour	80 mg à 120 mg par prise 3 fois par jour	150 à 300 mg par prise 2-3 fois par jour

e. Voie uro-génitale

i. Mécanisme d'action

La voie vaginale est utilisée pour l'administration d'ovules, le plus souvent pour des mycoses récidivantes. Elle exerce une action locale à travers la muqueuse du vagin.

ii. Recommandations

Comme la voie rectale, l'usage d'HE irritante, allergisante et rubéfiante doit être évité.

La muqueuse vaginale est très perméable, le passage systémique est possible. De ce fait, il est recommandé d'utiliser de faibles doses d'HE.

Pour les ovules, il est recommandé de ne pas dépasser 2 ovules par jour avec une dose de 2 à 5% d'HE par ovule [64].

6. Effets indésirables des HE

Les HE peuvent induire divers effets indésirables⁶ :

- cutanés : picotements, brûlures, rougeurs de la peau, petits boutons, allergies, photosensibilisations,
- respiratoires : irritations des voies respiratoires supérieures,
- digestifs : nausées, vomissements, diarrhées,
- oculaires : lésions en cas de contact avec les yeux.

Les EI sont très peu nombreux. Attention tout de même au cas d'intoxications pouvant entraîner de graves conséquences [65].

7. Précautions d'emploi des HE

Avant tout achat d'une HE il faut vérifier les critères qualité de celle-ci.

Son utilisation doit être faite avec parcimonie.

Pour minimiser les effets indésirables, une HE doit être diluée et le traitement doit toujours être de courte durée.

Les principales recommandations pour toutes les populations sont :

⁶ D'après le centre antipoison de Bruxelles

- ne pas soumettre les HE à une source de chaleur pouvant entraîner leur dégradation, par exemple les brûle-parfum.,
- ne pas appliquer les HE sur les muqueuses, le nez, dans les yeux et dans le conduit auditif,
- pour tout type d'irritation, de brûlures ou de projection dans les yeux il existe un seul antidote : de l'huile végétale !

a. Enfant

Voies d'administration conseillées

- Voie cutanée : en appliquant les HE loin du visage, préférer la plante des pieds et le dos.

Voies d'administration déconseillées

- Voie orale avant 12 ans.

Principales contre-indications

- Usage des HE avant 4 mois sauf en cas de coliques,
- Voie rectale avant 30 mois ou après 30 mois s'il y a des antécédents de convulsions,
- Les HE à phénols ou à cinnamaldéhyde avant 12 ans,
- Le menthol avant 6 ans,
- Les cétones avant 6 ans (telles que le camphre),
- HE à 1,8 cinéole avant 4 ans en olfaction ou dans le visage.

Exemples de quelques HE autorisées en fonction de l'âge

- > 1 mois : HE de PGB,
- > 3 mois : Ess. de mandarine,
- < 3 ans : HE de camomille noble, lavande vraie,
- 4-12 ans : HE de thym à linalol, Ess. de citron,
- > 6-7 ans : Ess. de bergamote, HE d'encens, eucalyptus radié, géranium rosat, litsée, menthe poivrée, romarin officinal CT cinéole.

Il est déconseillé de laisser les HE à la portée des enfants. Pour garantir toute sécurité, il est possible d'acheter des flacons compte-gouttes avec des bouchons sécurité.

Si l'enfant présente une intoxication, lui administrer 3 à 4 cuillères à soupe d'huile végétale et appeler le centre antipoison. Si l'enfant présente des nausées, des vomissements, un trouble de la parole, cela représente une urgence [65]..

b. Terrain allergique

En raison de leurs effets irritants, les phénols, aldéhydes aromatiques, aldéhydes terpéniques et monoterpènes peuvent favoriser l'émergence de réactions allergiques. Il est donc conseillé de toujours diluer les HE. De plus, l'apparition de métabolites allergisants consécutivement à une mauvaise conservation des HE est possible : on conseille donc de stocker ces HE à l'abri de la lumière, de la chaleur et dans des flacons ambrés.

Si une personne est allergique à une HE, il est déconseillé d'utiliser celle-ci et d'autres huiles de la même famille. Avant chaque utilisation d'HE il est fortement conseillé de varier les sites d'application cutanée et de réaliser un test cutané de sensibilisation.

c. Terrain asthmatique

En fortes concentrations les HE riches en pinènes ou en 1,8 cinéole pourraient entraîner un bronchospasme sur terrain asthmatique. Cela est aussi vrai suite à l'inhalation d'HE dites irritantes : ainsi il est déconseillé d'utiliser ces huiles en forte concentration par voie cutanée ou en inhalation, olfaction et diffusion chez les personnes asthmatiques ou ayant une insuffisance respiratoire.

Il faut plutôt privilégier les applications par voie cutanée à distance « du nez », par exemple sur la voûte plantaire, ou par voie orale, en veillant à ce que l'odeur ne dérange pas le patient, idéalement sous forme de capsules [65].

d. Personne épileptique

Les huiles à base de cétones et de salicylate de méthyle sont déconseillées car elles sont neurotoxiques. Elles peuvent entraîner des convulsions par contraction involontaire des muscles ainsi que des troubles de la vision et plus gravement un coma. Les HE à base de 1,8 cinéole le sont également en particulier chez l'enfant de moins de 4 ans.

e. Femmes enceintes et allaitantes

Les voies orale, rectale et vaginale sont contre-indiquées. Aucune HE ne doit être utilisée pendant les 3 premiers mois de grossesse. Toute HE oestrogéno-mimétique ou à base de géraniol est CI pendant les 8 premiers mois de grossesse. Celles à base de citral, carotte, acétate de sabinyle et pulégone sont contre-indiquées à cause de leur effet anti-gestationnel.

L'utilisation de cétones, phénols, cinnamaldéhyde et salicylate de méthyle est contre indiquée.

Par ailleurs, il est recommandé de ne pas appliquer d'HE sur le ventre et la poitrine [65].

f. Personne âgée

Il est important d'adapter les huiles essentielles en fonction des pathologies que peut présenter la personne âgée. Attention aux HE à base de phénols, 1,8 cinéole ou cinnamaldéhyde en cas d'insuffisance hépatique. Le conseil à donner est d'associer une HE hépato protectrice.

En cas d'obstruction biliaire, il est déconseillé d'utiliser des HE cholalogues et cholérétiques telles que l'HE de cumin, de romarin officinal CT verbénone et 1,8 cinéole et de menthe poivrée.

III. Les principaux composés chimiques des HE pouvant jouer un rôle dans la bipolarité

Le choix des composés évoqués ci-dessous a été dicté par les résultats de la recherche bibliographique qui a été faite sur le sujet (e.g. « essential oil and bipolar disorder ncbi », « essential oil and bipolar disorder review », « depression essential oil review ncbi », « anxiety essential oil review ncbi », « constituents of essential oil depression ncbi »).

Tous les tests pré-cliniques cités ci-dessous sont résumés dans l'annexe 2.

1. Terpènes

a. Pinènes

Les pinènes sont des molécules très répandues dans le monde des HE. Elles sont retrouvées très majoritairement dans les HE de conifères telles que l'HE d'épinette noire ou de cèdre de l'atlas.

Dans une étude menée chez des rats, le but était de tester par inhalation l'effet de l' α -pinène sur l'anxiété, la dépression et l'anhédonie.

Les comportements décrits dans le test de nage forcée (FST), le test en plein champ (OFT) et le test de préférence au saccharose (SPT) suggèrent que l' α -pinène atténue le comportement dépressif des rongeurs mais n'a pas d'action sur les symptômes comme l'anhédonie. Il a peu d'effets sur le comportement anxieux [74].

De plus, une analyse quantitative de l'hippocampe et du cortex préfrontal a été réalisée chez ces animaux afin de déterminer quelles protéines étaient impliquées dans l'effet antidépresseur de ce terpène : la chaîne légère de la myosine 1/3, la sous-unité 6C-2 du cytochrome C oxydase et l'isoforme 1 de la protéine Gy 2. Celles-ci sont impliquées dans la phosphorylation oxydative, un phénomène se déroulant dans les mitochondries de nos cellules. Un dysfonctionnement mitochondrial pourrait affecter ce phénomène et être un facteur important dans la pathogenèse de la dépression. Une autre protéine pouvant contribuer à cet effet anti-dépresseur serait la parvalbumine [71] [74].

Chez les rongeurs, les pinènes ont montré une efficacité similaire à différentes classes thérapeutiques dont les anxiolytiques et les antidépresseurs mais sans leur effets indésirables majeurs : la sédation et la déficience motrice [75].

De plus, Guzmán-Gutiérrez et *al.* ont voulu tester si l'effet antidépresseur du β -pinène pouvait être dû à une action sur le système monoaminergique [76]. Comme ces auteurs, Weston-Green et *al.* ont démontré que ce terpène pouvait être à l'origine d'une augmentation de signal dopaminergique et sérotoninergique. Une interaction avec le glutamate, l'acétylcholine et le BDNF a également été décrite [75].

b. Limonène

Le limonène se retrouve principalement dans les zestes d'agrumes tel que le citron, l'orange, la bergamote ou le pamplemousse.

L'effet antidépresseur du limonène a été étudié chez des souris stressées après administration de 10 ou 20 mg/kg de ce composé dilué dans du NaCl en ip.

Les résultats ont montré une diminution de plusieurs paramètres : le temps d'immobilité des animaux, des niveaux de nitrites sériques et hippocampiques abaissés, une diminution d'une expression de cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 β et TNF- α . Une augmentation du temps d'activité de toilettage a été mentionnée dans le test d'éclaboussure.

Ceci participe à l'effet antidépresseur du limonène.

Le mécanisme d'action de ce composé n'est pas complètement élucidé mais cette étude nous montre que l'effet antidépresseur se traduit par une inhibition de la neuro-inflammation et une atténuation des niveaux de nitrites sériques et hippocampiques [77].

De plus, l'activité anxiolytique et toxicologique du R-(+)-limonène a été mesurée chez des rongeurs. Pour ce faire, ils ont inhalé du limonène dilué à 1%, 2,5% et 5% dans du Tween 80 pendant 30 min. Les résultats ont montré une activité anxiolytique significative à 5% après un EPM. A dose répétée soit pendant 30 jours, cette concentration a induit une légère toxicité des paramètres biologiques [78].

D'autres auteurs corroborent l'activité anxiolytique de ce composé chez des rongeurs après administration de 5 ou 10 mg/kg à dose unique. Ils ont montré que le limonène induisait une augmentation du niveau de tyrosine hydroxylase et donc une libération de DA et d'Arc (gène associé à la réponse de DA) dans le striatum des rongeurs ainsi qu'une augmentation de la GAD-67 régulant ainsi

la production de GABA dans le cerveau. Ces effets ont été bloqués par SCH58621, un antagoniste des récepteurs de l'adénosine 2A [79].

Ces résultats suggèrent que le limonène bénéficie d'une action anxiolytique et irritante. Celles-ci peuvent être médiées par la DA, le GABA et les récepteurs de l'adénosine.

Enfin, d'Alessio et *al.* ont voulu tester l'activité anti-stress du d-limonène après l'administration de 10 mg/kg de ce composé ou de perillyl alcool (POH), son métabolite.

Après ingestion, les rongeurs étaient moins irritables, avaient une température corporelle plus abaissée, avaient moins peur et avaient moins de sursauts. Au contraire, ils étaient plus actifs et montraient plus d'intérêts pour des objets. Les effets étaient plus prononcés avec le d-limonène.

De plus, le POH a induit la libération de DA dans l'hypothalamus après 4h d'ingestion de d-limonène [80].

Ces données suggèrent une action anti-stress du composé. Il serait néanmoins intéressant de pouvoir transposer cela sur l'homme.

2. Alcools

a. Géraniol

Le géraniol est retrouvé dans le thym vulgaire CT géraniol, le palmarosa ou le géranium rosat.

Une étude animale a été réalisée sur des souris stressées afin d'évaluer l'effet antidépresseur du géraniol [81]. Elles ont ingéré 20 ou 40 mg/kg de géraniol ou 20 mg/kg de fluoxétine (ISRS) pendant 3 semaines et ont été soumises à divers tests (SPT, FST, suspension de la queue, action sur les cytokines inflammatoires) ($p < 0,05$).

Après l'administration de 40 mg/kg de géraniol ($p < 0,05$) et de 20 mg/kg de fluoxétine ($p < 0,01$), les résultats ont montré une restauration de la diminution de la préférence au saccharose et une diminution du temps d'immobilité. Ces effets n'ont pas été observés avec 20 mg/kg d'HE. Outre cela, une diminution de la transcription d'IL-1 β et de l'expression du complexe de l'inflammasome sont mentionnées après administration de géraniol ou de fluoxétine ($p < 0,05$).

D'après les données de l'étude, le géraniol est capable d'induire un effet antidépresseur dans un modèle de souris soumis à un stress chronique [81]. Les effets étant observés également avec de la fluoxétine, il est possible que le géraniol agisse comme un ISRS mais pas forcément au même dosage selon l'action recherchée. D'autres essais sont tout de même nécessaires pour confirmer cette hypothèse et pouvoir par la suite le transposer sur l'homme.

b. Linalol

Ce composé est retrouvé dans diverses HE dont la lavande vraie, le niaouli, l'ylang-ylang, le bois de rose, le thym CT linalol ou encore l'Ess. de bergamote [64] [82].

Un essai a été effectué chez des souris pour déterminer si le linalol avait un effet anxiolytique. Pour cela elles ont été exposées à l'odeur de linalol à des concentrations de 0, 20, 200 ou 2000 μl ou de diazépam, agoniste des récepteurs aux BZD (1,5 mg/kg en ip) pendant 30 min [83] et ont été soumises au test de luminosité et à l'EPM.

Dans les deux tests, le monoterpénol a augmenté significativement le temps passé et le nombre d'entrées dans l'appareil du test ($p < 0,05$) [83] [84]. Les mêmes effets ont été obtenus avec la benzodiazépine. De plus dans l'EPM, plus la dose de linalol augmentait, plus le nombre d'entrées dans les bras ouverts augmentait également.

Ces résultats montrent l'activité anxiolytique et dose dépendante du linalol chez des souris.

En sus, le mécanisme du linalol a été étudié. Pour ce faire, les souris se sont vues administrer du linalol et différentes molécules.

D'une part, le flumazénil, antagoniste des récepteurs aux BZD (3 mg/kg en ip) a bloqué les effets du linalol sur les récepteurs GABA_A ($p < 0,0001$) mais Weston-Green et *al.* ont décrit que le linalol avait une faible affinité pour ce récepteur [75].

D'autre part, cette action n'a pas été observée avec le WAY-100635 (0,5 mg/kg en ip), antagoniste du récepteur sérotoninergique 1A. Au contraire Guzmán-Gutiérrez et *al.* ont montré que 0,1 mg/kg de celui-ci bloquait l'administration en ip de 100 mg/kg de linalol [76].

Ce composé aurait donc un effet agoniste du GABA en se fixant sur la sous-unité $\alpha 1\beta 2$ des récepteurs GABA, différente pour les BZD. Ceci explique l'action sur la voie gabaergique et l'inhibition du flumazénil mais l'absence d'effets indésirables typiques des BZD [85] [86]. Cependant, tout n'a pas encore été élucidé mais la science avance petit à petit sur la compréhension du système GABA et le linalol fait partie des molécules odorantes de référence.

Ces propriétés pourraient aussi être expliquées par le lien fondé du linalol sur les récepteurs adrénergiques $\alpha 2$ [76] et sérotoninergiques [87] [88] [89] [90].

Par ailleurs, on sait que le composé agit sur le récepteur 5-HT_{1A}. Il agit probablement comme un ligand de ce récepteur à une certaine dose ou se lie par exemple au SERT [91] ou agit sur d'autres unités.

Ces activités pourraient donc expliquer les actions anxiolytiques et calmantes du linalol [72] [92].

c. Menthol

On retrouve le menthol principalement dans l'HE de menthe poivrée et l'HE de menthe des champs.

Une étude pré-clinique a été réalisée chez des rongeurs pour évaluer si le menthol, composé majoritaire de l'HE de menthe poivrée administré par voie ig à des doses croissantes soit 1, 5, 20, 40 ou 80 mg/kg avait un effet antidépresseur. Pour cela, un FST a été effectué et divers pré-traitements avec des antagonistes ou agonistes des systèmes monoaminergiques ont été appliqués ($p < 0,05$).

Le monoterpénol a réduit le temps d'immobilité des souris avec une dose de 20 mg/kg ($p < 0,01$). Pour la suite des tests, la dose de 5mg/kg a été définie comme dose « sous-efficace » et a été utilisée associée à d'autres principes actifs. La co-administration de menthol à 5 mg/kg et de fluoxétine à 5 mg/kg en ip a induit le même effet ($p < 0,01$). Il en est de même pour la réboxétine à 2,5 mg/kg en ip et de 5 mg/kg de menthol ($p < 0,01$). Administré avec l'ondansétron à 40 mg/kg (antagoniste du récepteur 5-HT₃), la bicuculline à 40 mg/kg (antagoniste des récepteurs GABA_A) ou l'halopéridol (antagoniste des récepteurs D₂, D₃ et D₄), le menthol a augmenté le temps d'immobilité des souris ($p < 0,01$). Ces antagonistes réduisent l'effet antidépresseur de cet alcool.

Après administration de menthol, les niveaux de 5-HT ($p < 0,05$), GABA ($p < 0,01$) et DA ($p < 0,01$) ont significativement augmenté.

Ces résultats suggèrent que le composé fonctionne en synergie avec de la fluoxétine et de la réboxétine, un inhibiteur de la recapture de la NA. Ses effets sont probablement médiés par une action sur les monoamines [93].

De plus, des souris ont ingéré 200 mg/kg de cristaux de menthol afin d'évaluer l'activité anxiolytique [94] de ce composé et ont été soumises au test EPM, FST et un test comportemental. Le menthol a diminué le comportement de stress des souris par la baisse du niveau de cortisostérone dans le sang. De plus, il a augmenté le temps et les entrées dans les bras ouverts et a diminué le temps d'immobilité ce qui permet de conforter l'activité antidépressive du menthol. Les valeurs ont été décrites comme statistiquement significatives mais la valeur de la p-value n'a pas été donnée.

En effet pour le menthol et l'HE de menthe poivrée les preuves sont insuffisantes et ne sont pas concluantes [95]. Des données supplémentaires sont nécessaires pour affirmer ces propos. De plus, il serait intéressant de voir si des doses inférieures de menthol seraient également capables d'induire un effet anxiolytique.

d. Terpinéol

Le terpinéol est essentiellement présent dans l'HE de laurier noble, de ravintsara CT cinéole et d'eucalyptus radié.

Une étude expérimentale a été réalisée chez des souris préalablement soumises à un modèle de dépression via l'administration de LPS. Cet essai avait pour but d'évaluer les effets antidépresseurs du terpinéol en observant si ce composé pouvait agir sur différents récepteurs de molécules.

Pour cela ces animaux ont ingéré du terpinéol à 100 mg/kg et 200 mg/kg. Ils ont eu en ip 100mg/kg de ce monoterpénoïde ainsi que diverses molécules comme de l'halopéridol (antagoniste des récepteurs D2, D3 et D4) à 0,2 mg/kg, du sulpiride (antagoniste du récepteur D2) à 50 mg/kg, de la caféine à 3 mg/kg (antagoniste non sélectif du récepteur de l'adénosine), de l'AM281 à 1 mg/kg (agoniste inverse et antagoniste sélectif du récepteur CB1), de l'AM630 à 1 mg/kg (agoniste inverse sélectif du récepteur CB2) ou de l'imipramine à 20 mg/kg (antidépresseur tricyclique et ISRNA). Elles ont été soumises au FST, au SPT et au test d'éclaboussure. Le dernier permet d'évaluer le comportement motivationnel à se nettoyer dès lors que sa fourrure est salie avec du saccharose. Dès lors qu'il ne se nettoie plus cela est considéré comme un comportement dépressif [96]. Les résultats avec des p-value < 0,05, 0,01 et 0,001 étaient statistiquement significatifs.

A 200 mg/kg uniquement, le terpinéol a diminué le temps d'immobilité des souris ($p < 0,05$) et a donc induit un effet antidépresseur. Cet effet a été inversé par l'administration d'antagonistes des récepteurs dopaminergiques tels que l'halopéridol et le sulpiride ($p < 0,001$).

De plus, la liaison du terpinéol sur des récepteurs cannabinoïdes a été analysée. La dépression peut être associée à un faible niveau d'endocannabinoïdes. De ce fait, l'étude a montré une similitude entre la liaison du terpinéol sur les récepteurs CB1 et CB2 et ses ligands ($p < 0,01$).

Le terpinéol n'a pas changé l'effet entraîné par les autres molécules. Cela suggère une absence d'effet sur les récepteurs α -adrénergiques et de l'adénosine.

L'ensemble des données suggèrent que le terpinéol a un effet antidépresseur car il réduit le temps d'immobilité des souris à grande dose. Il agit sur les voies dopaminergiques, similairement à l'imipramine via la voie sérotoninergique et noradrénergique et aurait un effet agoniste sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2.

3. Aldéhydes terpéniques

a. Citrals

Les citrals sont retrouvés à des teneurs très variables dans les zestes d'orange et de citron mais en très grande quantité dans l'HE de lemongrass, de mélisse officinale, de litsée citronnée et de verveine citronnée.

Dans une étude chez des rongeurs, Komori *et al.* ont voulu tester l'effet antidépresseur de l'Ess. de citron et d'autres odorants. Pour cela, ils ont inhalé ces substances, se sont vus administrer de l'imipramine à 30 mg/kg en ip et ont été soumis à un FST et OFT. Les résultats obtenus montrent que l'odeur de l'Ess. de citron réduit le temps d'immobilité et l'activité locomotrice en plein champ. Il est aussi mentionné que l'Ess. de citron renforce l'activité de l'imipramine dans le FST lorsqu'ils sont administrés ensemble.

De plus, un des composés du citron, le citral a obtenu des effets similaires. On peut donc penser que le citral participe à l'effet antidépresseur de l'Ess. de citron [97].

Gurgel do Vale *et al.* ont testé les activités anxiolytiques, de relaxation musculaire et sédatives du citral, du myrcène et du limonène chez des souris. Pour cela 100 mg ou 200 mg/kg de chaque composant ont été administrés en ip. Les résultats ont montré que ces derniers n'induisaient pas de comportement anxiolytique mais étaient légèrement anxiogènes.

Outre cela, les composés ont induit un état de relaxation musculaire, ont augmenté le sommeil barbiturique et le temps de sommeil des souris.

Ces données montrent les effets sédatifs et relaxants de ces trois composés [98].

D'autres essais sont nécessaires chez l'homme afin de voir si les agrumes et les HE sont également capables de renforcer l'action d'antidépresseurs et s'ils peuvent jouer un rôle anxiolytique à des doses usuelles chez l'homme. Cela permettrait de diminuer les doses de médicaments et potentiellement les effets secondaires de ces derniers.

IV. HE d'intérêt

Actuellement, diverses HE connaissent un franc succès. De plus en plus de personnes cherchent à les utiliser. De ce fait, il est important pour un pharmacien de connaître les bases de l'aromathérapie afin de pouvoir les conseiller et pouvoir répondre aux questionnements du grand public. Le choix des HE qui vont suivre s'est essentiellement basé sur celles utilisées par le grand public (demande à la pharmacie pour toute indication). Il a donc été nécessaire de comprendre pour quelles indications elles

sont utilisées, comment elles agissent (voies d'administration, doses, mécanismes) et d'observer si elles ont une réelle utilisation dans la pathologie du trouble bipolaire. De plus, ce choix s'est complété par des HE où il y avait la présence d'études pré-cliniques et cliniques.

1. Bergamote

a. Ess. anxiolytique

Un essai a été réalisé sur des souris dans le but d'étudier si la voie sérotoninergique était impliquée dans les effets anxiolytiques et relaxants de l'Ess. de bergamote après administration de 500 µl/kg en ip [99].

Une action anxiolytique et relaxante de l'Ess. de bergamote a été observée et est probablement due à une action antagoniste sur le récepteur de la 5-HT et donc sur le glutamate [99]. Le glutamate est un ligand du récepteur NMDA important pour la survie des neurones et donc la neuroprotection [100].

109 personnes en attente d'une chirurgie ambulatoire ont participé à une étude en vue d'étudier l'activité anxiolytique d'Ess. de bergamote. Pour ce faire, elles ont été traitées avec de l'Ess. de bergamote (dose et voie d'administration non connues) pendant 30 minutes. Les résultats ont montré une amélioration des scores d'anxiété et des signes vitaux dans les groupes témoins et bergamote mais avec une diminution plus significative dans le groupe bergamote [101].

Malgré le peu de données sur l'homme, cette étude de faible robustesse a tout de même le mérite d'exister et incite à réaliser davantage de recherches sur les propriétés anxiolytiques de l'Ess. de bergamote.

b. Effet sur l'humeur

Une étude menée chez 57 personnes a évalué le bien-être de celles-ci via la diffusion d'Ess. de bergamote pendant 15 minutes une semaine sur deux sur 8 semaines.

Le bien-être comprenait des symptômes d'affects positifs tels qu'être fort, enthousiaste ou négatifs comme être en détresse ou bouleversé. Les résultats ont montré que les symptômes positifs et négatifs étaient respectivement > 17% et > 15 % par rapport au groupe contrôle. Les résultats n'ont pas été statistiquement significatifs. De ce fait, cela laisse penser que l'Ess. de bergamote pourrait avoir une activité sur l'humeur. Afin de confirmer cela, des investigations supplémentaires sont nécessaires [102].

Une étude croisée randomisée a été menée chez 41 femmes en bonne santé âgées de 20 à 23 ans dans le but de savoir si l'Ess. de bergamote était capable d'agir sur les états d'humeur (anxiété,

dépression, fatigue, confusion, perturbation de l'humeur) et sur le stress ($p < 0,05$) [103] après diffusion de 400 µl d'Ess. de bergamote dans 400 ml d'eau.

Les résultats ont indiqué une baisse du niveau de cortisol salivaire, marqueur de stress ainsi qu'une augmentation des hautes fréquences et une diminution des basses fréquences.

Ces dernières sont respectivement des indicateurs du système parasympathique (connu pour avoir des actions calmantes et apaisantes sur le système nerveux) et sympathique (système de l'action, dynamisation, système d'éveil). Concernant les états d'humeur, ils ont diminué.

Au contraire, l'état de vigueur a été augmenté ($p < 0,001$).

Les données ont montré que l'Ess. de bergamote a un effet anti-stress et est calmante, relaxante, apaisante, anxiolytique. Elle agit sur la diminution de la fatigue et de la colère chez l'homme [103].

Nom vernaculaire : Bergamote

Genre : *Citrus*

Nom scientifique valide : *Citrus aurantium subsp. bergamia* (Risso & Poitet) Wight & Arn.

Synonymes : *Citrus bergamia*.

Famille : Rutaceae

Plante : arbre

Organe producteur : épicarpe

Origine : Asie tropicale



Image 5 : Bergamote (fruit)

© Google images, jardinier malin

Celle-ci est composée [65] [67] de :

- terpènes : limonène 25 à 53%, β -terpinène, γ -terpinène, α -pinène, β -pinène,
- esters : acétate de linalyle 15 à 40 %,
- alcools : géraniol, linalol 2 à 20%, nérol,
- et de cires, coumarines, pigments, psoralènes et bergamottine.

Indications dans la sphère émotionnelle [64] [65] :

- variations d'humeur,
- irritabilité,
- insomnies,
- agitation.

Ses propriétés [64] sont :

- calmante, relaxante, apaisante, anxiolytique,
- améliore l'humeur,
- hypnotique,
- tonique digestive, carminative et apéritive,
- gastro-, hépato- et néphro-protectrice,
- antinauséuse,
- antiseptique et antivirale.

Précautions d'usage : stocker les flacons à l'abri de la lumière et de la chaleur pour éviter l'oxydation et donc le risque de sensibilisation ; ne pas exposer aux UV les zones corporelles traitées dans les 12h suivant l'application [66].

Fiche d'identité 1 : Bergamote

En quelques mots, l'Ess. de bergamote est utilisée pour son côté uplifting et diminue l'activité sympathique au profit de l'activité parasympathique [64] [65] [103].

2. *Camomille romaine*

a. HE antidépressive

Kong et *al.* ont voulu tester si l'HE de camomille romaine avait un effet antidépresseur chez des rongeurs. Pour cela, les rongeurs ont inhalé de l'HE pendant 7 heures sur 2 semaines. Les résultats obtenus montrent que l'HE de camomille romaine atténue le comportement dépressif et qu'elle a un léger effet sur les activités d'exploration (test FST et OFT) [74]. Les mêmes effets sont observés avec l'inhalation d' α -pinène ce qui laisse supposer que ce terpène contribue à l'effet antidépresseur de l'HE malgré sa faible concentration.

En outre, dans une étude, des souris stressées résistantes à la clomipramine ont inhalé 50 μ l d'HE ou ingéré 20 mg/kg/j de clomipramine dans le but d'évaluer si l'HE de camomille romaine était capable d'induire un effet antidépresseur chez des souris stressées [104].

Les données ont suggéré que l'HE avait un effet antidépresseur et qu'associée à celui-ci, elle permettait d'obtenir la même efficacité que la clomipramine seule mais à des doses moindres. Il serait intéressant de pouvoir diminuer les médicaments de synthèse.

De plus, l'effet de 20 minutes de massage d'HE de lavande, camomille et de romarin (dans un rapport 4 :3 :2 dilué à 3%) pendant 7 semaines a été étudié chez 38 personnes. Les résultats ont été analysés à l'aide de l'échelle HADS (*annexe 4*) et ils ont montré une diminution de la dépression et de l'anxiété. En revanche, l'étude manque de précisions concernant les espèces de chacune des HE utilisées [105] et on ne peut pas affirmer que les résultats obtenus soient liés au massage, aux HE employées ou aux deux.

De ce fait, les données observées chez l'homme ne sont que des hypothèses. Néanmoins, cela reste tout de même un appui pour de plus amples recherches [105].

Nom vernaculaire : Camomille romaine, Camomille noble

Genre : *Chamaemelum*

Nom scientifique valide : *Chamaemelum nobile* (L.) All.

Synonymes : *Chamaemelum nobile*.

Famille : Asteraceae

Plante : plante vivace

Organe producteur : parties aériennes fleuries, capitules fleuris secs

Origine : France, Belgique



Image 6 : Camomille romaine
© Tela Botanica

L'HE de camomille romaine est composée : d'esters : angélate d'isobutyle 40%, angélate d'isoamyle 20%, angélate de 2-méthyl-2-propényl 10% ; de cétones : 4 à 13% de pinocarvone ; d'aldéhydes comme le myrténal ; de monoterpénols 4,5 % : pinocarvéol et de myrténol ; et de monoterpènes comme l' α -pinène 3% [64].

Indications dans la sphère émotionnelle [65] :

- agitation, nervosité,
- angoisse, peur, phobie,
- hypersensibilité,
- colère, agressivité,
- choc émotionnel,
- spasmophilie,
- troubles nerveux avec manifestations cutanées.

Elle est connue pour avoir des propriétés antispasmodique, calmante du système nerveux central (SNC), antidépressive, pré-anesthésiante, anti-inflammatoire, antalgique, antiparasitaire [64] [66].

Précautions d'usage : peut être utilisée chez les plus jeunes ; attention chez les personnes allergiques aux Asteraceae ; prudence lors d'inhalation car odeur prononcée [66].

Fiche d'identité 2 : Camomille romaine

Dans la littérature grand public on lui prête des propriétés de « lâcher prise » afin de stopper la rumination mentale ou dès lorsqu'il y a somatisation du stress [65].

3. Citron

a. Ess. antidépressive

Une étude menée chez des souris avait pour but d'évaluer l'action antidépressive de l'Ess. de citron. Pour cela, elles ont ingéré 100, 200, 400, 800 ou 1600 mg/kg d'Ess. et ont été soumises à plusieurs tests (suspension de la queue, OFT) et le niveau de monoamines dans diverses zones du cerveau a été déterminé ($p < 0,05$) [106].

Au même titre que la fluoxétine administrée à 18 mg/kg, l'Ess. a réduit le temps d'immobilité à 400 mg/kg mais n'a pas affecté l'activité locomotrice et gastro-intestinale de la souris.

Toutes les concentrations d'Ess. administrées ont augmenté le taux de NA, de DA ainsi que de 5-HT. Néanmoins, ces monoamines sont plus ou moins concentrées en fonction de la zone étudiée.

La présente étude a montré que l'Ess. de citron pouvait jouer un rôle antidépresseur similaire à de la fluoxétine lorsque l'Ess. est administrée à grande dose et que diverses monoamines pouvaient être impliquées dans cet effet sous tendant un mécanisme lié [106].

Malgré des doses élevées de l'Ess. de citron *per os*, Komori et *al.* ont montré que l'Ess. pouvait être administrée à plus faible dose par olfaction (30 mg/kg) pour son effet antidépresseur et que le citral induisait le même effet [97]. Il serait donc intéressant de transposer cela sur l'homme.

b. Ess. anti-stress

En plus d'un rôle antidépresseur, l'action anti-stress de l'Ess. de citron sur divers récepteurs a été analysée suite à l'inhalation de 1 ml d'Ess. de citron dilué à 50% pendant 90 minutes [107] et de diverses molécules.

Dans un EPM, le flumazénil, (1 mg/kg et 5 mg/kg) a bloqué l'action anti-stress de l'Ess. de citron ($p < 0,0009$). L'association de l'Ess. de citron et de la buspirone, agoniste partiel du récepteur 5-HT_{1A} (2 mg/kg et 6 mg/kg) a eu une tendance à augmenter le temps passé dans les bras ouverts ($p = 0,0658$). Les effets anti-stress de l'apomorphine, agoniste non sélectif des récepteurs à la DA ont été réduits par le traitement à l'Ess. de citron ($p = 0,0073$).

Après inhalation d'Ess., le temps d'immobilité des souris a été effacé par l'action de la miansérine, antidépresseur tétracyclique [34] (1 mg/kg) et le DOI, agoniste des récepteurs 5-HT_{2A} (0,3 mg/kg). Ces molécules ainsi que la buspirone ($p < 0,0028$), la fluoxétine (1,8 mg/kg, 3 mg/kg, 3,5 mg/kg et 10 mg/kg) ($p < 0,0020$), la clonidine, agoniste des récepteurs adrénergiques α_2 (0,05 mg/kg ; $p < 0,0083$) et la yohimbine, antagoniste des récepteurs adrénergiques α_2 (1,5 mg/kg : $p < 0,0083$) ont bloqué l'activité antidépressive de l'Ess. de citron.

De plus, le niveau de monoamines dans diverses zones du cerveau a été étudié. L'Ess. de citron a augmenté le niveau de DA après 90 et 180 min d'inhalation ($p < 0,05$) et a accéléré son renouvellement dans l'hippocampe. L'Ess. de cet agrume a également induit une augmentation du renouvellement de la 5-HT dans le cortex pré-frontal et le striatum des souris.

Ces résultats démontrent que l'effet anti-stress de l'Ess. de citron est étroitement lié aux voies de signalisation gabaergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques [107].

De plus, l'effet antidépresseur de l'Ess. de citron est lié aux voies sérotoninergiques et adrénergiques.

Dans une étude clinique, 39 infirmiers ont inhalé 2 ml d'Ess. d'agrumes (Citrus bliss⁷, Ess. de pamplemousse et d'orange sauvage) pendant 2 semaines avec une semaine de wash out entre les deux dans le but d'évaluer les effets des essences de ces différentes espèces du genre *Citrus* sur le stress, l'anxiété, la dépression et l'humeur.

Les résultats ont été analysés à partir de questionnaires et ont montré que le mélange permettait l'amélioration de l'humeur, la dépression, la détresse ainsi que le stress. Ces effets n'ont pas été observés avec de l'Ess. de pamplemousse ou d'orange sauvage seuls [108].

De plus, l'Ess. de citron est capable de diminuer le taux de corticostérone, équivalent du cortisol chez l'homme et malgré un stress induit l'animal ne déprime pas [109].

Ces observations permettent de conforter le rôle de l'Ess. de citron et des autres essences d'agrumes et méritent d'être plus approfondis chez l'homme.

⁷ Mélange comprenant diverses HE : orange sauvage, citron, pamplemousse, mandarine rouge et verte, bergamote, citron vert, litsée ainsi que d'autres composés : fève de tonka et extrait de vanille absolue - <https://www.doterra.com/US/en/p/citrus-bliss-oil>

Nom vernaculaire : Citron [65]

Genre : *Citrus*

Nom scientifique valide : *Citrus limon* (L.) Osbeck.

Synonymes : *Citrus limon*.

Famille : Rutaceae

Plante : arbrisseau

Organe producteur : épicarpe

Origine : Inde, Sicile, Grèce, Italie, Californie



Image 7 : Citron (fruit)
© Tela Botanica

L'Ess. de citron comprend :

- 90 à 95% monoterpènes dont 75% de limonène et du β -pinène,
- des monoterpénols,
- 2% d'aldéhydes dont les citrals, l'hexanal, l'heptanal,
- des sesquiterpènes dont 4% de β -bisabolène,
- des esters dont l'acétate de géranyle,
- et des traces de coumarines [64].

Indications dans la sphère émotionnelle [65]:

- apathie,
- déprime,
- morosité.

Ses principales propriétés [64] sont toniques digestive, carminative et apéritive ; gastro hépato- et néphroprotectrice ; antinauséuse, anti-inflammatoire, anti-infectieuse, fluidifiante circulatoire, stimulante générale, anti-stress, antidépressive.

Précautions d'usage : stocker les flacons à l'abri de la lumière et de la chaleur pour éviter l'oxydation et donc le risque de sensibilisation ; ne pas exposer aux UV les zones corporelles traitées dans les 12h suivant l'application ; peut-être irritant donc toujours le diluer ; à éviter chez les enfants [66].

Fiche d'identité 3 : Citron

L'Ess. de citron est énergisante, c'est le « rayon de soleil de l'aromathérapie » ; on dit qu'elle donne de l'optimisme et agit de ce fait avec un effet positif sur l'humeur [65].

4. *Encens*

a. HE anti-stress

Une étude menée chez des rats privés de sommeil a évalué l'effet anti-stress et sédatif de l'HE d'encens et de ces composés ($p < 0,05$).

Pour cela les animaux ont eu par voie topique 50 μ l d'HE, de limonène et d' α -pinène dilués dans de l'HV de jojoba. Le niveau de corticostérone sérique a été évalué.

L'HE d'encens a réduit considérablement le niveau de corticostérone. En revanche, le limonène et l' α -pinène ont induit l'effet inverse ($p < 0,05$).

L'hypothèse générée est une activité anti-stress médiée par d'autres composés de l'HE d'encens. Par ailleurs, l'HE a augmenté le temps d'éveil des rats et diminué le temps de sommeil ($p < 0,05$). Celle-ci pourrait agir sur les symptômes comme de la fatigue [110].

A ce jour, aucune étude sur le potentiel effet anti-stress de l'HE d'encens chez l'homme n'est mentionnée. Néanmoins, il serait intéressant de voir si l'HE produit les mêmes effets sur l'homme, quelles doses et voies d'administrations doivent être utilisées et également observer si d'autres composés seraient impliqués dans cet effet.

Nom vernaculaire : Encens [65], Arbre à encens, Oliban

Genre : *Boswellia*

Nom scientifique valide : *Boswellia carteri* Birdw.

Synonymes : *Boswellia carteri*

Famille : Burseraceae

Plante : arbuste

Organe producteur : oléorésine

Origine : Somalie, Ethiopie



Image 8 : Oléorésine Encens oliban

© Depositphotos

L'HE d'encens contient divers composés [64] : sesquiterpènes : β -caryophyllène, guyinène, guaiène ; alcools terpéniques: farnésol, bornéol, olibanol, incensoloxyle ; sesquiterpénols ; diterpénols ; cétones: β -thuyone ; oxydes ; monoterpènes : 45% d' α -thuyène, 20% d' α -pinène, 7% limonène, 6% de sabinène.

Indications dans la sphère émotionnelle [65] : communication ; amoindrir la rigidité mentale et les obsessions.

L'HE d'encens [66] est anxiolytique, anti-stress, aide à communiquer et aide pour la fin de vie et en cas de deuil.

Précautions d'usage : CI chez les enfants < 6 ans, chez les femmes enceintes et allaitantes et si antécédents de convulsions.

Fiche d'identité 4 : Encens

En quelques mots, l'HE d'encens est harmonisante du système nerveux, libère de l'agitation et aide à communiquer [64] [65].

5. Lavande vraie

a. HE antidépressive

Une étude pré-clinique a été menée chez des rongeurs dans le but d'évaluer l'activité antidépressive de l'HE de lavande vraie. Pour ce faire, ils inhalé de l'HE sur un coton imprégné à 2,5%

de lavande pendant 14 jours. Cette spécialité a amélioré la neuroplasticité⁸ diminuée dans la dépression. Elle a augmenté le taux de BDNF [72][111] ainsi que la synaptogenèse par le biais de protéines comme la synapsine après ingestion de 30 mg/kg de Silexan® pendant 9 jours [112]. Cet événement est essentiel pour assurer le bon déroulé de la neurotransmission.

L'HE de lavande ainsi que son composé majoritaire le linalol ont inhibé le SERT en déplaçant la liaison du Citalopram [91] sur ce dernier. Outre cela, l'HE de lavande a été capable d'inhiber une réaction inflammatoire dans des cellules monocytaires humaines chez des souris. Cela suggère que l'HE de lavande peut avoir des vertus antidépressives [113].

Ces analyses permettent de dire que l'HE agit sur les voies monoaminergiques. Cela suggère qu'elle puisse être un adjuvant aux antidépresseurs comme de l'imipramine car une « amélioration supérieure et plus rapide des symptômes dépressifs » est observée lors d'une association [113].

Dans une revue systématique, Kim et *al.* ont examiné l'efficacité de l'activité antidépressive de l'HE de lavande chez 1282 participants. Ils ont inhalé, ingéré, bu ou massé de la lavande (HE et plante) à différentes doses (*annexe 3*). Les résultats décrivent une HE ayant une activité antidépressive supérieure aux placebos ou aux témoins quelle que soit la voie d'administration. Néanmoins, aucune efficacité supérieure n'a été décrite en fonction de la voie d'administration ou de la dose utilisée (40 mg à 1g par voie orale, jusqu'à 2g d'HE par jour par voie cutanée) [114].

b. HE anxiolytique

En plus de l'action sur la dépression, l'activité anxiolytique de l'HE a été évaluée à la suite d'un test d'enfouissement de billes (marble burying-test ou MBT). Les résultats décrivent des billes laissées en surface de la sciure de bois, action recherchée dans un comportement anxiolytique [111].

L'activité anxiolytique a également été démontrée dans une étude chez des rongeurs après inhalation de 0,045, 0,45 ou 4,5 µl/ml de l'HE de lavande officinale. Celle-ci ne déplace pas la liaison du flumazénil (25 µl) à son récepteur gabaergique. Cela est dû au manque d'affinité [91] et suggère que l'HE agit sur un site d'action différent de celui des benzodiazépines corroborant les résultats trouvés du linalol agissant sur la sous-unité $\alpha 1\beta 2$ du récepteur GABA [85] [86].

Cette même étude a évalué l'action de l'HE sur le récepteur du glutamate (NMDA). Plus la concentration de l'HE augmente, plus le récepteur est saturé en HE de lavande et moins il est libre. Le linalol a produit les mêmes effets à une concentration deux fois plus importante. Ce résultat suggère que l'HE de lavande et son composé majoritaire ont une affinité importante pour les récepteurs du NMDA.

⁸ « Ensemble des manifestations traduisant la capacité des neurones à se modifier et se remodeler tout au long de la vie »

De plus, l'HE de lavande a déplacé la liaison de CGP39653 à 25 µl (antagoniste du récepteur) de manière dose dépendante. L'HE module le récepteur ce qui lui confère une activité anxiolytique et calmante chez les rongeurs [91].

Enfin, l'action de l'HE de lavande a été bloquée par un antagoniste sérotoninergique [115].

Dans une unité de soins intensifs, 122 personnes ont été incluses dans une étude et ont appliqué en massage de l'HE de lavande vraie diluée à 1% durant 14 mois. Celle-ci a évalué le niveau d'anxiété perçue, l'humeur et l'état de stress émotionnel des participants [116].

Les résultats ont montré une amélioration significativement plus importante de l'anxiété chez 36 patients dans le groupe HE et dans le groupe sans HE.

En outre, 216 patients ont été inclus dans un essai en double aveugle et ont ingéré des capsules du Silexan® à 80 mg/jour ou 0,08 mg/jour d'HE de lavande considéré comme placebo pendant dix semaines.

L'essai avait pour but d'évaluer si la spécialité était capable de diminuer l'anxiété de patients anxieux et les troubles du sommeil associés. Les résultats observés ont été analysés à partir de l'échelle d'appréciation de l'anxiété d'Hamilton ou Hamilton - Anxiety (HAMA) ainsi que le questionnaire The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) ($P < 0,01$)(annexe 4)[117].

Ces deux scores étaient diminués de façon plus importante avec le Silexan® ($P < 0,001$)[117].

Kasper *et al.* ont décrit le même effet chez 170 personnes souffrant d'agitation et de troubles du sommeil liés à de l'anxiété [118].

De plus, l'inhalation d'HE de lavande diluée à 10% a diminué la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la température corporelle, la pression systolique et la pression diastolique. Les participants se sont sentis « plus actifs, relaxés, de meilleure humeur, moins somnolents et moins stressés » [119].

Les données des études suggèrent une activité anxiolytique de l'HE de lavande et du linalol via les récepteurs GABA, NMDA et 5-HT_{1A} chez les rongeurs. L'activité anxiolytique est également démontrée chez l'homme.

Nom vernaculaire : Lavande officinale, Lavande vraie, Lavande fine.

Genre : *Lavandula*

Nom scientifique valide : *Lavandula angustifolia* Mill.

Synonymes : *Lavandula angustifolia* ssp *angustifolia*.

Famille : Lamiaceae

Plante : sous-arbrisseau poussant en touffes compactes

Organe producteur : sommités fleuries

Origine : France



Image 9 : Lavande vraie
© Tela Botanica

Celle-ci est composée biochimiquement à 50% d'esters : l'acétate de linalyle 50%, l'acétate de terpényle, l'acétate de géranyle, l'acétate de lavandulyle ; et à 40% de monoterpénols [64] : linalol 30%, terpinéol, bornéol, géraniol, nérol et lavandulol. Elle comprend également 2% aldéhydes, 4% de cétones dont du camphre, 5% de monoterpènes, 3% de sesquiterpènes dont du β -caryophyllène et β -farnésène, des oxydes et des traces de coumarines.

Indications dans la sphère émotionnelle [65] : insomnies, anxiété d'examen, angoisses, nervosisme.

La lavande vraie est connue pour ses diverses propriétés [64] [65] [66] : anti-inflammatoire, antalgique, anesthésiante, spasmolytique, cicatrisante et régénérante cellulaire, anti-infectieuse, tonique cardiaque, calmante, apaisante, relaxante, sédative, anti-stress, antidépressive, anxiolytique.

Précautions d'usage : peut être utilisée chez les plus jeunes.

Fiche d'identité 5 : Lavande officinale

L'HE de lavande officinale est « réconfortante » ! Elle est anxiolytique et sympatholytique [64] [65].

6. Néroli

a. HE anxiolytique

Des gerbilles ont inhalé 2 à 5 gouttes d'HE pendant 30 min (test du FST) ou 2 heures (test de l'OFT) dans le but d'évaluer l'effet anxiolytique de l'HE de Néroli ($p < 0,05$) [120].

La présente étude suggère que l'HE de Néroli a des activités anxiolytiques et qu'elle pourrait probablement mimer l'effet de la BZD. Néanmoins cette action n'est pas retrouvée dans l'OFT puisque les animaux passent plus de temps dans la zone périphérique. De ce fait, des données supplémentaires sont nécessaires pour attester de l'effet anxiolytique de cette HE.

Hasheminia et *al.* ont voulu tester l'effet anxiolytique de l'HE de Néroli sur des personnes devant subir une intervention dentaire. Pour ce faire, 56 participants ont respiré 5 gouttes diluées dans 5l d'eau soit 200 mg d'HE pendant 10 minutes. Les auteurs ont observé une diminution de la pression artérielle

moyenne, de la fréquence respiratoire et du pouls. La réduction de ces paramètres participent à l'effet anxiolytique de l'HE [121]. Des résultats similaires ont été décrits par Pimenta et *al.* chez 42 patients devant subir une intervention pour une leucémie myéloïde chronique et ayant inhalé 10 ml d'HE soit 50 fois plus que l'étude précédente. Du diazépam administré à 10 mg *per os* a également induit une diminution de la pression artérielle systolique [122].

De plus, Namazi et *al.* ont observé que l'inhalation de 320 mg d'HE était capable de diminuer les niveaux d'anxiété chez 113 femmes après un accouchement [123].

Les auteurs décrivent un effet anxiolytique de cette HE [124] par inhalation. L'alprazolam chez les animaux et le diazépam chez les humains induisent des effets similaires à l'inhalation d'HE de Néroli suggérant que celle-ci puisse agir comme une benzodiazépine. Cependant les échantillons utilisés étant trop petits il est nécessaire de confirmer ces propos sur des échantillons plus grands.

Nom vernaculaire : Orange amère, bigarade

Genre : *Citrus*

Nom scientifique valide : *Citrus x aurantium* L.

Synonymes : *Citrus aurantium* ssp *amara*

Famille : Rutaceae

Plante : arbrisseau

Organe producteur : fleurs d'oranger

Origine : Paraguay, Espagne, Maroc



Image 10 : Orange amère et fleurs d'oranger © Google images, aroma'tips

L'HE de Néroli comprend :

- 45% de monoterpénols : géraniol, linalol
- 40% de monoterpènes : pinène, limonène
- 10 % d'esters : acétate de linalyle.
- 6% de sesquiterpènes : nérolidol, farnésol

Indications dans la sphère émotionnelle [64][65]: hypersensibilité, hyperémotivité, hyperréactivité.

Ses propriétés décrites [64] sont :

- neurotonique et rééquilibrante dans les cas d'hypersensibilité et d'hyperémotivité quand ces dernières ont déjà des répercussions somatiques (diarrhées, palpitations cardiaques...),
- antidépressive,
- anxiolytique,
- anti-stress,
- anti-inflammatoire.

Fiche d'identité 6 : Néroli

L'HE de Néroli va être utilisée pour rééquilibrer le SNC.

7. Orange douce

a. Ess. antidépressive

Dans une étude animale, des souris stressées ont inhalé de l'Ess. à 150 mg/kg ou ingéré de la fluoxétine à 30 mg/kg et ont participé à divers tests (test du poids corporel, SPT, FST, OFT) dans le but d'évaluer l'effet antidépresseur de cette Ess. ($p < 0,05$) [125].

Le limonène, composé majoritaire de l'Ess. d'orange douce a empêché la baisse de la préférence au saccharose à court et long terme ($p < 0,05$). Comme la fluoxétine, cette Ess. a induit le même effet à court terme. De plus, ces derniers ont amélioré la réduction d'activités locomotrices.

Les résultats ont révélé que l'Ess. d'orange et le limonène étaient capables de réduire la diminution du poids corporel des souris. Ils ont baissé significativement le temps d'immobilité de ces animaux à court et à long terme ($p < 0,05$).

De plus, le limonène et la fluoxétine ont restauré le niveau de 5-HT, DA et NA dans diverses zones du cerveau comme l'hippocampe et le cortex préfrontal ($p < 0,05$) [125].

Toutes ces données participent au potentiel effet antidépresseur de l'Ess. d'orange douce. Le limonène a obtenu les mêmes effets que ceux avec l'Ess. ou la fluoxétine ce qui laisse penser que ce celui-ci participe à l'effet antidépresseur de l'Ess. d'orange et que comme celle-ci, ce composé pourrait avoir une action similaire aux ISRS.

A notre connaissance, il n'existe pas de données scientifiques concernant l'usage de l'Ess. d'orange douce dans la dépression. Néanmoins, les résultats obtenus chez les animaux sur le limonène et l'Ess. sont encourageants pour une transposition à l'homme.

b. Ess. anxiolytique

40 hommes volontaires ont participé à une étude randomisée en double aveugle portant sur l'effet anxiolytique de l'Ess. d'orange douce. Ces derniers ont été soumis à un modèle d'anxiété puis ont inhalé 2,5, 5 ou 10 gouttes d'Ess. pendant 5 minutes ($p < 0,001$) [126].

Les paramètres évalués étaient : l'état d'anxiété⁹, le caractère anxieux¹⁰, la tension subjective, la tranquillité, la sédation, la fréquence cardiaque ainsi que les résultats d'un électromyogramme.

⁹ Se dit d'une « réaction émotionnelle à un moment donné (de tension, d'appréhension, de nervosité, d'inquiétude », Gnassounou R.

¹⁰ Se dit d'une « anxiété ressentie au quotidien », Gnassounou R.

Les résultats ont montré que l'inhalation de 2,5 et 10 gouttes d'Ess. a entraîné une diminution de l'état d'anxiété et de la tension subjective et une augmentation de la tranquillité. Ces effets n'ont pas été observés avec l'inhalation de 5 gouttes.

Ce résultat semble montrer que l'Ess. a des vertus anxiolytiques mais pas à toutes les doses [126].

Dans une étude clinique, on a voulu tester l'effet anxiolytique de l'Ess. d'orange douce sur 100 femmes pendant le travail d'accouchement. Pour cela elles ont respiré 2 gouttes d'Ess. diluées à 2% à 20 cm du menton. Les résultats ont entraîné une diminution d'anxiété dans les groupes contrôle et Ess. mais avec une baisse plus importante dans le groupe de l'orange douce [127].

L'Ess d'orange douce a eu un effet anxiolytique par inhalation même à de faibles concentrations.

c. Ess. anti-stress

Une étude, citée dans les effets antidépresseurs de l'Ess. a également évalué le rôle anti-stress que pouvait avoir le limonène chez des souris. Pour cela des marqueurs de stress comme le CRF et la corticostérone ont été mesurés. Ces derniers sont abaissés dans l'hippocampe et le cortex pré-frontal car le limonène améliore la sécrétion de récepteurs aux glucocorticoïdes.

Par ailleurs, le stress régule négativement l'expression de BDNF et de TrkB. Le limonène est capable d'améliorer la réduction de ces derniers.

Ces effets suggèrent une action anti-stress du limonène et donc de l'Ess. d'orange douce [125].

Nom vernaculaire : Orange douce

Genre : *Citrus*

Nom scientifique valide : *Citrus sinensis* (L.) Osbeck

Synonymes : *Citrus sinensis*

Famille : Rutaceae

Plante : arbrisseau

Organe producteur : épicarpe

Origine : Asie orientale



Image 11 : Orange (fruit)
© Tela Botanica

L'Ess. d'orange douce comprend [64] [65] des terpènes : limonène à 50%, pinène, myrcène ; alcools : linalol, géraniol ; furocoumarines : bergaptol.

Indications dans la sphère émotionnelle [65] : difficulté d'endormissement ; insomnie ; réveil précoce ; fatigue et déprime (idées noires) ; charge de travail importante ; anxiété chez l'enfant et la femme enceinte.

Ses activités [64] [65] [66] sont : calmante ; sédative ; tonique digestive ; carminative ; antiseptique aérienne ; anxiolytique ; antidépressive ; anti-stress.

Précautions d'usage : stocker les flacons à l'abri de la lumière et de la chaleur pour éviter l'oxydation et donc le risque de sensibilisation. De très bonne tolérance elle sera intéressante chez les enfants ou les femmes enceintes et allaitantes ainsi que pour les troubles du sommeil [66].

En quelques mots, l'Ess. d'orange douce est « anti-stress et apaisante », elle détend l'atmosphère et apporte de la gaieté [65].

8. *Romarin officinal CT cinéole*

a. HE anti-stress et antidépressive

Afin d'étudier l'effet antidépresseur de l'HE de romarin, des souris ont été soumises au FST après 30 minutes d'inhalation de 50 ou 100 µl d'HE de romarin pendant 14 jours.

Villareal et *al.* ont voulu évaluer si l'HE était capable d'induire une différenciation neuronale in vitro via les cellules PC12 ($p \leq 0,05$) [128].

Les résultats ont montré que l'HE de romarin a induit une réduction du temps d'immobilité (20,13 s pour 50 µl et 8,92 s pour 100 µl ; $p \leq 0,01$) par rapport au témoin (76.17 s).

Par ailleurs, l'HE a induit une baisse du niveau de corticostérone (33,8 ng/ml pour 50 µl et 35,3 ng/ml pour 100 µl ; $p \leq 0,05$) par rapport au contrôle (44,2 ng/ml). Cette action entraîne une diminution de l'activité de l'axe HPA.

De plus, l'HE de romarin ($p \leq 0,05$) augmente l'activité de l'acétylcholinestérase et de la choline dans les cellules PC12. Ce mécanisme induit une différenciation cellulaire et permet à l'HE d'activer le système de réponse au stress par la voie nerveuse NGF et l'axe HPA ($p \leq 0,01$). Cette activation entraîne une production et une sécrétion de DA cérébrale.

L'HE aurait un effet antidépresseur et atténuerait le stress dans les cellules PC12 in vitro et chez les souris in vivo [128]. Néanmoins, aucune étude n'a été publiée chez l'homme. Il semble donc important de vérifier ces propos chez l'homme avant de pouvoir en faire une utilisation courante car si l'HE de romarin favorise la sécrétion de DA chez l'homme, on est en droit de se demander si elle ne pourrait pas déclencher ou accélérer l'apparition de symptômes maniaques. A contrario, en période dépressive, elle pourrait aider à remonter le taux de DA alors abaissé.

b. Effet sur l'humeur

L'effet stimulant de l'HE de romarin a été étudié chez 20 personnes après inhalation de l'HE diluée à 10% pendant 20 minutes. L'effet peut se traduire par une élévation de l'activité du système nerveux sympathique, par une augmentation des ondes cérébrales β et une amélioration de l'humeur. [129]. La fréquence cardiaque, la pression artérielle et la fréquence respiratoire ont augmenté par rapport au groupe de repos. La température corporelle a quant à elle baissé. Ces paramètres participent à l'activité du système nerveux sympathique favorisant ainsi le système d'éveil.

Par ailleurs, un EEG a été réalisé après inhalation d'HE pendant 7 minutes. Il a révélé une baisse des ondes α_1 et α_2 ($p < 0,05$) dans toutes les régions du cerveau par rapport au groupe contrôle et une augmentation des ondes β ($p < 0,05$) dans la région frontale.

Après analyse des états d'humeur, les patients se sont sentis plus actifs et moins somnolents ($p < 0,05$). Ces paramètres participent à une amélioration de l'humeur.

Ces données suggèrent donc que tous les paramètres cités peuvent être modifiés par l'inhalation d'HE et montrent une activité stimulante de celle-ci [129].

Nom vernaculaire : Romarin officinal CT cinéole

Genre : *Rosmarinus*

Nom scientifique valide : *Rosmarinus officinalis* L. CT cinéole

Synonymes : *Rosmarinus officinalis* CT cinéole

amille : Lamiaceae

Plante : arbrisseau

Organe producteur : rameaux fleuris

Origine : Maroc, Tunisie



Image 12 : Romarin officinal
© Tela Botanica

L'HE de romarin est composé [64] de :

- 50% d'oxydes : 1,8 cinéole
- 25% de monoterpènes : 11% d' α -pinène, 7% de β -pinène, 4% de camphène, β -myrcène
- 10% de cétones : camphre
- 6% de monoterpénols : 3% de bornéol, 2% d' α -terpinéol
- 5% de sesquiterpènes : 4% de β -caryophyllène

Indications dans la sphère émotionnelle [65] : concentration, mémoire ; confiance en soi ; endurance physique et mentale ; fatigue.

L'HE de romarin [64] [65] [66] est : expectorant, anti catarrhale et mucolytique ; anti-infectieux modéré à large spectre ; antalgique, anti-inflammatoire ; tonique musculaire et circulatoire ; tonique cérébral ; cicatrisant ; digestif, carminatif et cholagogue ; anti-stress ; antidépresseur et améliore l'humeur.

Précautions d'usage : CI chez l'enfant < 6 ans, la femme enceinte et allaitante et chez l'épileptique ; déconseillé en diffusion ou en olfaction pour les asthmatiques ; prudence avec les médicaments à marge thérapeutique étroite [64].

Fiche d'identité 8 : Romarin officinal à cinéole

En quelques mots, l'HE de romarin est stimulant, donne de la vigueur et de la force mentale. Utilisée pour les personnes se sous-estimant [65].

9. Sauge sclarée

a. HE antidépressive

Dans le but d'évaluer l'action de l'HE de sauge sclarée dans la dépression, des rats ont eu une injection ip d'HE diluée à 5, 10, 20% dans de l'HV d'amande douce ou à 5% dans de l'eau tiède ($p < 0,05$)[130].

Les résultats ont démontré une diminution statistiquement significative du temps d'immobilité des rats après une injection de l'HE diluée à 5% ($10,20 \pm 2,81$ s) par rapport au véhicule (HV d'amande douce ; $50,91 \pm 4,74$ s) ($p < 0,001$). Des effets similaires ont été observées avec de l'imipramine (30 mg/kg) et de la fluoxétine (1,8 mg/kg) Cela permet de faire l'hypothèse que l'HE pourrait agir sur des récepteurs similaires et donc exercer une activité antidépressive.

Afin de connaître son mécanisme d'action détaillé, les souris ont été prétraitées par diverses molécules. Dans notre étude, l'HE de sauge sclarée a été bloquée par la buspirone, agoniste partiel du récepteur 5-HT_{1A}, le SCH-22390, antagoniste des récepteurs de la DA ainsi que l'halopéridol, antagoniste des récepteurs D₂, D₃ et D₄ ($p < 0,001$) [130].

Les résultats suggèrent que l'HE serait capable d'activer les voies dopaminergiques, d'augmenter le niveaux de DA et participeraient de ce fait à l'effet antidépresseur de l'HE.

Il est à noter que certains spécialistes en aromathérapie prêtent à l'HE de sauge sclarée des propriétés aphrodisiaques et que la DA a des effets pro-sexuels chez des rats mâles [131] et similaires chez des humains [132]. Un des mécanismes participant à cette propriété serait la stimulation des récepteurs D₂ et D₄ permettant ainsi la libération de DA dans diverses zones du cerveau [131].

Ceci permettrait de mieux comprendre comment l'HE pourrait finalement agir et affirmerait les résultats obtenus par Seol et *al.* concernant le mécanisme d'action de l'HE de sauge sclarée chez des rongeurs [130] et seraient intéressant à transposer chez l'homme.

De plus, un essai clinique a été mené dans le but d'évaluer l'effet antidépresseur de l'HE. Pour cela le niveau de neurotransmetteurs, de cortisol et de TSH dans le plasma sanguin de 22 femmes ménopausées déprimées a été analysé avant et après inhalation de 0,1 ml d'HE durant 5 minutes. Les résultats ont montré que le niveau de cortisol plasmatique et d'hormone thyroïdienne ont été abaissés par de l'HE de sauge sclarée. La 5-HT, quant à elle a été nettement augmentée. Ces actions participent

à l'effet antidépresseur de l'HE et permettent de confirmer ses propriétés [133]. De plus, le niveau de cortisol abaissé pourrait traduire un effet anti-stress de l'HE de sauge sclarée.

Néanmoins, il serait intéressant d'étudier le mécanisme précis de cette HE sur les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques 5-HT2 et 5-HT3 chez les bipolaires. Enfin, un échantillon plus grand serait nécessaire afin que cela soit plus représentatif.

b. HE anxiolytique

Une analyse de divers paramètres du système nerveux autonome a été effectuée chez 34 femmes souffrant d'incontinence urinaire. Pour cela, elles ont inhalé de l'HE de sauge sclarée pendant 60 minutes. Le contrôle positif était de l'HE de lavande et les paramètres mesurés étaient la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD), la fréquence respiratoire, le pouls et le niveau de cortisol salivaire [134].

L'HE de sauge a abaissé la PAS, la PAD, le pouls et la fréquence respiratoire par rapport au contrôle et à l'HE de lavande. Le cortisol salivaire a été diminué dans les trois groupes d'études mais le résultat observé n'était pas statistiquement significatif.

Néanmoins, tous les résultats obtenus participent à la stimulation du système nerveux parasympathique favorisant ainsi le sommeil et la relaxation. L'HE de sauge sclarée pourrait induire une relaxation chez des personnes souffrant d'incontinence urinaire dans diverses parties du cerveau telles que le système limbique, le cortex cérébral, l'amygdale et l'hippocampe [134].

L'incontinence urinaire ne peut pas vraiment être comparée à la maladie bipolaire. En revanche il est décrit que cette pathologie affecte différentes zones comme l'amygdale, le cortex cérébral ou encore l'hippocampe. On peut donc faire l'hypothèse que l'HE de sauge sclarée pourrait jouer un rôle dans la relaxation au cours de la maladie bipolaire à travers une action sur le système parasympathique et plus précisément dans les zones du cerveau citées.

Nom vernaculaire : Sauge sclarée, Herbe aux plaies, Orvale, Toute-bonne

Genre : *Salvia*

Nom scientifique valide : *Salvia sclarea* L.

Synonymes : *Salvia sclarea*

Famille : Lamiaceae

Plante : plante

Organe producteur : parties aériennes fleuries

Origine : France, Europe méridionale, Afrique du Nord



Image 13 : Sauge sclarée
© Tela Botanica

L'HE de sauge sclarée comprend divers composés [64] [65] :

- 80% d'esters :
 - o 74% acétate de linalyle,
 - o Acétates, propionates, valériates, formiates de néryle, géranyle, bornyle, terpinyle,
- 12% de monoterpénols : 10% de linalol, 1% d' α -terpinéol, nérol, géraniol, bornéol,
- 7% de sesquiterpènes dont 4% de germacrène D, 1% de β -caryophyllène, β -cubébène,
- 2 à 7% de diterpénols dont du sclaréol,
- oxydes dont 1,8 cinéole,
- monoterpènes dont β -pinène,
- sesquiterpénols,
- aldéhydes.

Indications dans la sphère émotionnelle [64] :

- dépression,
- excès nerveux,
- calme les « débordements émotionnels ».

L'HE de sauge est connue pour ses activités [64] oestrogène-like, antispasmodique, rééquilibrante, anti-inflammatoire, neurotonique, antidépressive, anxiolytique, phlébotonique, aphrodisiaque.

Précautions d'usage : ne pas l'utiliser en cas d'antécédents de cancer hormono-dépendant ou de mastose (Franchomme et Pénoel).

Fiche d'identité 9 : Sauge sclarée

L'HE de sauge sclarée est neurotonique, calmante, apaisante et antidépressive [64].

10. Ylang-ylang

a. Effet anxiolytique

Après exposition aiguë et chronique à l'HE d'Ylang-Ylang (YY), l'effet anxiolytique de cette HE a été analysé. Pour cela, un test EPM, un test obscurité/lumière (*annexe 2*) et la quantification de monoamines ainsi que ses métabolites ont été réalisés chez des souris mâles et femelles. Les résultats obtenus sont statistiquement significatifs uniquement chez les souris mâles. Par la suite, les données présentées concernent uniquement les mâles [135].

L'inhalation d'HE d'YY à 1% (45,2%) et 10% (47,2%) pendant 10 minutes a augmenté de temps passé dans les bras ouverts par rapport au contrôle (35,7%) ($p < 0,05$). Toutes les concentrations (0,1% ; 1% et 10%) ont augmenté le nombre d'entrées dans ces mêmes bras à la suite d'une exposition aiguë et chronique (inhalation de 10 minutes pendant 7 jours) de l'HE d'YY. Il en est de même pour le diazépam (46,6%) lors d'une exposition aiguë.

Dans le test de lumière, après exposition aiguë et chronique (37,3% pour l'HE vs 27,1% pour le contrôle) à l'HE, les concentrations d'HE d'YY ont augmenté la durée des souris dans la zone lumineuse ($p < 0,05$). Il en est de même pour le diazépam à la suite d'une exposition aiguë.

Ces données montrent que l'HE jouerait un rôle anxiolytique chez les souris mâles. Elle pourrait agir sur les récepteurs gabaergiques comme le diazépam soit sur la même sous-unité et dans ce cas-là les souris présenteraient une tolérance à la benzodiazépine à long terme [135] soit sur une autre sous-unité du récepteur. Il est également possible que lors d'une exposition chronique à de l'HE d'YY celle-ci bloque l'action du diazépam.

L'HE d'YY diminue la concentration de DA dans le striatum et augmente celle de la 5-HT dans l'hippocampe par rapport au témoin. Comme l'HE, ses principaux composés dont le linalol, le benzoate de benzyle et l'alcool benzylique jouent un rôle anxiolytique et pourraient agir sur les voies sérotoninergiques et dopaminergiques. De plus, le benzoate de benzyle a modifié la concentration en neurotransmetteurs et a diminué le rapport 5-HIAA/5-HT dans l'hippocampe des souris. Cette augmentation de 5-HT est plus importante que le traitement par du diazépam [135].

L'effet anxiolytique de l'HE de *Cananga odorata* n'a pas encore été décrit chez l'homme. En revanche, Hongratanaworakit et *al.* ont observé que 1 ml d'HE diluée à 20% et massée sur l'abdomen pendant 5 minutes était capable de diminuer la pression artérielle de 40 personnes mais aussi d'augmenter leur température corporelle. Les sujets se sont sentis plus calmes et relaxés [136].

Ces paramètres pourraient participer à l'effet anxiolytique potentiel de l'HE d'YY par diminution de l'excitation du système nerveux sympathique.

En effet, lors du massage d'HE d'YY les personnes se sont senties relaxées physiquement et psychologiquement.

En revanche, l'olfaction de 25 gouttes réduit le niveau d'éveil du système nerveux sympathique se traduisant par une diminution de la PAS et PAD et du pouls mais les personnes ne le ressentent pas pour autant au niveau comportemental. Ils ne se sentent ni relaxés ni somnolents mais plutôt plus vigilants et attentifs. De ce fait, les auteurs de cette étude définissent l'HE comme « harmonisante » plutôt que

relaxante ou sédatrice [137], car selon la voie d'administration utilisée, on retrouve une dissociation d'effet [65] [136] [137].

Il est important de réaliser d'autres investigations pour creuser davantage sur les mécanismes liés aux activités qu'entraîne cette HE notamment l'action de ses composés sur les neurotransmetteurs décrits chez les animaux et son action sur le système nerveux sympathique ainsi que les comportements associés.

Nom vernaculaire : Ylang-Ylang

Genre : *Cananga*

Nom scientifique valide : *Cananga odorata* (Lam.) Hook.f. & Thomson.

Synonymes : *Cananga odorata*

Famille : Annonaceae

Plante : arbre

Organe producteur : fleur

Origine : Asie



Image 14 : Fleur d'Ylang-Ylang,
© Futura-Sciences

L'ylang-ylang comprend :

- 60 à 70 % de sesquiterpènes : germacrène D, β -caryophyllène, α -farnésène,
- 15 à 20% d'esters :
 - o acétate de linalyle, acétate de géranyle et de benzyle,
 - o benzoate de méthyle et benzyle,
- 8% monoterpénols dont linalol,
- 5% de sesquiterpénols,
- monoterpènes,
- phénol *p*-crésol,
- *p*-crésol méthyl éther,
- composés azotés.

Indications dans la sphère émotionnelle [65]: détente, relaxation ; tension physique ; stress avec manifestations cardiaques

Ses propriétés sont : sédatrice cardiaque, hypotensive, antalgique, tonique cutané, capillaire, aphrodisiaque, asthénique sexuelle, active sur le système parasympathique [64] [65] et anxiolytique.

Précautions d'usage : peut être irritante, à diluer.

Fiche d'identité 10 : Ylang-Ylang

L'HE d'YY est « relaxante et harmonisante ». Selon la voie d'administration on a une dissociation d'effets [65].

11. HE à citrals

a. Lemongrass

Pour étudier l'activité anxiolytique de l'HE de lemongrass ainsi que les voies de signalisations impliquées, des souris ont ingéré 10 mg/kg d'HE en dose unique ou en dose répétée sur 21 jours et ont été soumises à un FST, un MBT et un test de luminosité.

Les résultats ont montré que l'HE à dose unique n'a pas entraîné de modification du niveau de monoamines dans le cortex, l'hippocampe et le pont ainsi que de changements de paramètres dans le FST et le MBT par rapport à de l'imipramine.

En revanche, après administration de diazépam (1mg/kg, ip), celui-ci ainsi que l'HE administrée à dose unique ont augmenté le temps passé dans une chambre lumineuse ainsi que des paramètres exploratoires. Cela n'a pas été observé avec des doses répétées.

Lors de doses élevées à 1g/kg, l'HE de lemongrass entraîne une baisse des paramètres cités. Une hypothèse serait de dire que les souris développent une tolérance après l'administration de doses répétées et cela inverserait l'effet lors de doses trop élevées [138].

De plus, le pré-traitement au flumazénil (2mg/kg) n'a pas permis aux souris de passer plus de temps dans la chambre éclairée. Cela suggère que celui-ci est capable de bloquer l'action de l'HE et du diazépam. En revanche, il n'inverse pas leurs effets.

Cela renforce l'idée de l'activité anxiolytique de l'HE en faisant supposer que celle-ci agit sur le système GABA mais probablement de manière non sélective sur les récepteurs ciblés par les anxiolytiques. L'effet similaire observé avec le WAY-100635 ($p \leq 0,01$) corrobore une activité sérotoninergique de l'HE agissant probablement sur d'autres récepteurs que le 5-HT1A [138].

En ce qui concerne l'homme, 18 volontaires sains ont inhalé 3 ou 6 gouttes d'HE de lemongrass (3 respirations à 3 minutes d'intervalle) et ont été soumis à un modèle d'anxiété dans le but d'évaluer l'effet de cette HE. Divers paramètres psychologiques et physiologiques ont été mesurés et seul le niveau basal d'anxiété et la tension subjective chez ces personnes ont été réduits aux deux doses. Avec 6 gouttes d'HE les personnes ont présenté une diminution complète du niveau basal d'anxiété avant même qu'elles ne soient soumises au modèle d'anxiété ce qui montre que l'HE est capable d'induire un effet anxiolytique [139].

L'HE de lemongrass a montré un effet anxiolytique chez les rongeurs et chez l'homme sur un petit échantillon. Cette action pourrait être médiée par le système gabaergique et sérotoninergique.

Nom vernaculaire : Lemongrass [65], Verveine des Indes, Herbe citron

Genre : *Cymbopogon*

Nom scientifique valide : *Cymbopogon citratus* (DC. ex Nees) Stapf.

Synonymes : *Cymbopogon citratus*.

Famille : Poaceae

Plante : herbe

Organe producteur : herbe

Origine : Guatemala, Brésil, Chine, Zambie, ouest de l'Inde



Image 15 : Lemongrass
© Tela Botanica

L'huile essentielle comprend des :

- Aldéhydes (80%) : citral dont géraniol 30% et néral 45%
- Alcools : citronellol, géraniol, nérol, α -terpinéol, bornéol, eugénol
- Esters : acétate de géranyle
- Terpènes : limonène

Indications dans la sphère émotionnelle (Faucon M.) : dystonie neurovégétative sédatrice et insomnies.

L'HE a des vertus anti-inflammatoire, antalgique, décongestionnante, drainante, calmante, stimulante hépato-digestive, antifongique et utéro-trophique [66].

Précautions d'usage : potentiel irritant et allergisant (à diluer) ; déconseillé pendant la grossesse [66] et chez les enfants de moins de 6 ans.

Fiche d'identité 11 : Lemongrass

L'HE de Lemongrass sera utilisée pour rééquilibrer le système nerveux autonome et pour les troubles du sommeil.

b. Litsée citronnée

Une étude animale a évalué les effets anxiolytiques et somnolents de l'HE de litsée chez des souris. Pour cela, elles ont ingéré 100 mg, 300 mg ou 500 mg/kg d'HE. Les résultats ont été analysés suite à des tests tels que l'EPM, l'OFT et du pentobarbital [140].

L'HE a prolongé le temps de sommeil induit par du pentobarbital et a diminué la distance parcourue dans l'OFT de façon dose dépendante. L'HE de litsée a augmenté le temps passé et le nombre d'entrées dans les bras ouverts à 500 mg/kg uniquement.

Chen et *al.* ont décrit un comportement anxiolytique et sédatif de l'HE chez les animaux à haute dose. Les doses choisies ne sont pas pour autant toxiques. La dose létale médiane¹¹ ou DL₅₀ *per os* est de 4000 mg/kg et par voie cutanée elle est supérieure à 5000 mg/kg [140].

¹¹ « Dose provoquant la mort de 50% de la population animale étudiée » [65].

De plus, 15 personnes en bonne santé ont inhalé 20 gouttes pour 100 ml d'eau (Chaiyasut C., communication personnelle, 10/02/2023) de l'HE de litsée pendant 30 minutes dans le but d'évaluer l'effet de cette HE sur divers états de l'humeur (perturbation totale de l'humeur, confusion, vigueur, dépression, fatigue, tension, colère) et sur le stress. Les données ont été recueillies à partir d'un questionnaire et du niveau de cortisol salivaire [141].

Les résultats ont décrit une amélioration de la perturbation totale de l'humeur ainsi qu'une diminution de la confusion. De plus, le niveau de cortisol salivaire a été abaissé. Néanmoins il n'y a pas eu de lien significatif entre le cortisol abaissé et les états d'humeur [141].

Un effet sédatif et anxiolytique de l'HE de litsée a été décrit chez les rongeurs. De plus, il se pourrait qu'elle ait des activités sur l'humeur et le stress chez l'homme [141]. Il est tout de même nécessaire d'approfondir davantage les diverses propriétés que pourrait avoir l'HE de litsée chez l'homme sur un échantillon plus grand et à des doses usuelles afin de vérifier si l'on peut obtenir les mêmes effets.

Nom vernaculaire : Litsée citronnée, verveine exotique

Genre : *Litsea*

Nom scientifique valide : *Litsea citrata* Blume.

Synonymes : *Litsea citrata*, *Litsea cubeba* Pers.

Famille : Lauraceae

Plante : arbre

Organe producteur : semence

Origine : Asie



Image 16 : Litsée citronnée
© Purescence Aroma

L'huile essentielle comprend [65] (138) des : aldéhydes : 75% citrals, citronnellal ; monoterpénols : linalol ; monoterpènes : β -pinène, d-limonène, cétones : 6-méthyl-5-heptène-2-one.

Indications dans la sphère émotionnelle : dépression nerveuse, agitation, insomnie

L'HE améliore l'humeur et la confusion. Elle est anti-inflammatoire, fongicide, calmante, antidépressive et sédatrice [65].

Précautions d'usage : potentiel irritant et allergisant (à diluer) ; déconseillé pendant la grossesse [66] et chez les enfants de moins de 6 ans.

Fiche d'identité 12 : Litsée citronnée

L'HE est connue pour avoir une « positive attitude » en cas de déprime, de morosité. Elle apaise et calme (Hilpipre C.).

c. Mélisse officinale

Dans une revue systématique et méta-analyse, Ghazizadeh et *al.* ont décrit des effets antidépresseurs aigus et chroniques (n = 233) et anxiolytiques (n= 375) aigus de la mélisse sous la forme de plante, HE, poudre, feuilles pour des doses uniques ou répétées allant de 300 mg à 5g *per os* (sauf une étude par inhalation) par jour. Ils ont également décrit un effet de la mélisse sur une humeur maussade ainsi qu'une diminution du cortisol salivaire suggérant un effet anti-stress de *Melissa officinalis*.

Chez des souris, l'HE entraînerait des effets modérément toxiques à partir d'une dose de 1g/kg (DL₅₀ : 2,57g/kg). Dans les dix études, aucune toxicité majeure n'a été décrite chez l'homme. Les seuls effets secondaires décrits sont une augmentation de l'appétit, des maux de tête, des changements d'EEG, une vigilance réduite, une action sur les troubles du sommeil et des symptômes de sevrage [142].

Haybar et *al.* ont voulu tester les propriétés de la mélisse officinale (plante) chez 73 personnes atteintes d'angor stable (P < 0,05). Les résultats des questionnaires utilisés tels que The Depression and Anxiety Stress Scale (DASS-21) et le PSQI ont mis en avant une diminution de la dépression, de l'anxiété, du stress et des troubles de sommeil après ingestion de 3g de la plante tous les jours pendant 8 semaines par rapport au placebo (P < 0,001) [143].

Veiskaramian et *al.* ont décrit des résultats similaires de l'activité anti-stress de l'HE de mélisse officinale chez 70 participants atteints de syndrome coronaire aigu dans un service d'urgences après inhalation de 2 gouttes. L'HE a entraîné une diminution du niveau de stress aigu, une baisse de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle sur une courte durée soit pendant 5 minutes après l'inhalation [144].

Selon Bruneton [145], les propriétés sédatives de la mélisse sont au moins en partie liées à son HE à la dose de 3mg/kg *per os* : en tenant compte de cette donnée, cela pourrait suggérer que l'HE de mélisse ait aussi une action sur la dépression, l'anxiété, les troubles de sommeil ainsi que le stress à des doses usuelles chez l'homme et des doses bien plus élevées et ce en grande partie par voie orale [142] [143] [144]. Il serait intéressant de creuser davantage sur une utilisation par de l'HE de mélisse par inhalation afin d'avoir une efficacité d'utilisation quelle que soit la voie d'administration empruntée.

Nom vernaculaire : Mélisse officinale, Mélisse véritable [64]

Genre : *Melissa*

Nom scientifique valide : *Melissa officinalis* L. [1753]

Synonymes : *Melissa officinalis*.

Famille : Lamiaceae

Plante : plante vivace

Organe producteur : feuilles, parties aériennes

Origine : Asie Mineure, France



Image 17 : Mélisse officinale
© Tela Botanica

L'HE de mélisse comprend divers composés :

- 50 % sesquiterpènes : β -caryophyllène, germacrène D
- 30 % aldéhydes terpéniques : citrals, citronellal
- Cétones, esters, oxydes, monoterpènes, sesquiterpénols, monoterpénols
- Traces de coumarines

Indications dans la sphère émotionnelle :

- Spasmophilie
- Angoisses
- Insomnies

Propriétés [64] :

- Sédatif cardiaque
- Sédatif nerveux, calmant, hypnotique, hypotensif
- Anti-inflammatoire
- Anaphrodisiaque
- Antidépresseur
- Anxiolytique
- Anti-stress

Précautions d'usage : peut être irritante, à diluer ; pas d'exposition au soleil dans les 12 heures

Fiche d'identité 13 : Mélisse officinale

L'HE de mélisse officinale pourra être utilisée pour réguler le système nerveux autonome, elle est sympatholytique [64].

Les citrals ont montré une activité antidépresseur et anxiolytique chez des rongeurs. Les diverses données concernant les HE à citrals viennent renforcer cela chez l'homme et ce essentiellement lors d'une administration *per os*.

Ces propriétés permettraient de faire l'hypothèse que l'HE de lemongrass composée à 80% de citrals aurait également un effet anti-dépresseur et l'HE de litsée un effet anxiolytique chez l'homme.

D'autres données supplémentaires pour confirmer tout cela seraient appréciables.

V. Perspectives

Les observations ci-dessus ont montré que l'aromathérapie permettait de jouer un rôle dans la dépression, l'anxiété, le stress, l'humeur ainsi que le sommeil. Ces symptômes sont retrouvés dans la maladie bipolaire en phase dépressive et maniaque.

Sánchez-Vidaña *et al.* ont montré que ces activités dépendraient du protocole d'administration et de la dose utilisée, de la durée d'exposition, des diverses pathologies que la personne puisse présenter ainsi que de la nature chimique des HE choisies [146].

Pour certaines des études pré-cliniques et cliniques, des mécanismes précis ont été décrits. Les propriétés que peut avoir une HE sont généralement dues à ses composés majoritaires (exemple de l'Ess. de citron qui contient du limonène) mais ce n'est pas toujours le cas (exemple des pinènes et de l'HE de camomille romaine). En effet, une HE comprend 50 à 500 composés [65]. Aussi, les composés et les HE cités ne sont pas exhaustifs. En effet, par exemple, le géraniol a démontré des effets antidépresseurs chez les animaux et fait partie de la composition des HE de thym vulgaire CT géraniol, de palmarosa ou encore de géranium rosat. Actuellement, à l'exception de l'HE de géranium, les études sur ces HE ne décrivent pas d'effets sur la dépression mais le géraniol pourrait y participer.

De plus, il est arrivé que de grandes doses soient utilisées dans les études pré-cliniques mettant un grand doute sur la transposition à l'homme. Il faut rester lucide et valider des protocoles avec des doses usuelles.

En sus, dans les études scientifiques il n'est pas encore vraiment décrit pour autant une thérapie prenant en compte le patient dans sa globalité. Prenons l'exemple de l'HE de lavande vraie qui est bien connue pour son effet anxiolytique mais dans quel type d'anxiété va-t-on l'utiliser ? Passagère ? Résistante ? Quel est le ressenti de la personne face à nous ? Les aromathérapeutes mettent en avant une approche plus holistique du patient.

Il serait intéressant de combiner à la fois ce qui est décrit par la science et ce que les aromathérapeutes souhaitent nous apporter afin d'avoir une approche globale et complète (tableau 2, travail réalisé en collaboration avec le Dr Hilpipre C.). C'est là même que le pharmacien pourrait intervenir.

Tableau 2 : Propriétés des HE dans les troubles bipolaires

Plante médicamenteuse	Manie	Dépression	Stabilité	Stabilité	Propriétés
Bergamote	+++	+++	++	++	Améliore l'humeur [*]
Camomille noble	+++	++	+++	+	Spasmodique décontractante
Citron		+	++	++	Joie de vivre [*]
Encens		++			Peurs profondes ^{***}
Lavande	++	+++	+++	++	Méconfort, crampes
Lemongrass	(*)	+	++	+++	Anti-déprime [*]
Litsée citronnée	++	++		++	Joie de vivre ^{**}
Melisse officinale	+++	++	++	++	Spasmodique, anxiétés [*]
Menthe poivrée		++	+	++	Coup de foudre ^{***}
Nérol	++	++	+	++	Hyperactivité, hypersensibilité
Orange douce	+++	+	++	++	Chaleur, réconfort, joie de vivre [*]
Petit grain bigarade	++	+++	++	+	Hyperactivité, spasmodique
Romarin à cinéole			+	+	Tonique physique et mentale ^{**}
Sauge sclérée		++		++	Débordements émotionnels ^{***}
Ylang-Ylang	+	+++	++	+	Relaxation et harmonisation

* pharmacodynamique par voie corticale ; ** Cf. au site de l'Ylang-Ylang ; *** Cf. aussi à l'encens ; [†] Cf. cf. abstraction diffuse, TE, FA

VI. Interactions HE et traitements conventionnels

Il n'est pas sans savoir que cette thérapie n'est pas sans risque et ne peut être utilisée comme seule médecine dans cette pathologie. Il est donc important de connaître les interactions médicamenteuses entre les HE et les traitements conventionnels si une association est envisagée.

Les données démontrent qu'il existe diverses interactions médicamenteuses [147]. En revanche, dans la maladie bipolaire, les médicaments et les HE utilisées à dose thérapeutique n'entraînent a priori pas d'interactions [148].

Toutefois, à haute dose, l'HE de menthe poivrée étant un inhibiteur du CYP3A4 serait capable de bloquer l'action de substrats du CYP tels que le pimozide, l'alprazolam, le zolpidem ou encore le zopiclone et d'entraîner une accumulation de ces derniers dans l'organisme.

La fluvoxamine étant un inhibiteur du CYP1A2 serait capable de réduire l'action de l'HE de romarin officinal (chénotype non précisé). De plus, cette HE pourrait soit avoir une synergie d'action avec la clozapine soit entrer en compétition avec ce médicament car ils sont tous les deux substrats du CYP1A2.

Par ailleurs, une certaine prudence est nécessaire concernant les médicaments à marge thérapeutique étroite notamment le traitement par des antiépileptiques ou des hormones thyroïdiennes. En effet la mélisse inhiberait les hormones thyroïdiennes [142].

Les études décrites ci-dessus sont certes des éléments de preuves concernant l'usage des HE chez l'homme, mais elles restent encore insuffisantes. Malgré cela, de plus en plus de personnes y ont tout de même recours. Il serait donc intéressant de comprendre de quelle façon ces personnes les emploient.

Chapitre 4 : Enquête sur l'utilisation des HE dans la prise en charge des troubles bipolaires

I. Présentation et objectifs de l'étude

Les données récoltées sur les rongeurs permettent de mettre en lumière les différents rôles que pourraient jouer les HE dans les symptômes de la maladie bipolaire. Or, actuellement la science ne permet pas encore d'affirmer ceci sur l'homme.

Les HE pourraient avoir un intérêt. C'est pour cette raison que j'ai mené une enquête afin d'observer dans quelle mesure l'aromathérapie est utilisée pour cette pathologie à la fois par des patients et prescrite et/ou conseillée par des professionnels de santé.

II. Méthode et matériel

Pour ce faire, j'ai lancé un questionnaire sur la période du 07/05/2022 au 06/09/2022. Celui-ci contient 17 questions et est présenté sous forme de Google Forms ou sous une version papier avec un QR code (*annexe 5*). Il était destiné aux personnes souffrantes de trouble bipolaire ainsi qu'aux professionnels de santé côtoyant celles-ci.

Afin de maximiser les réponses, l'enquête a été diffusée :

- au centre hospitalier et universitaire de Strasbourg dans le service de psychiatrie,
- au centre hospitalier d'Erstein,
- au conseil régional de l'ordre des pharmaciens Grand Est,
- dans des associations :
 - o UNAFAM67 (Union Nationale des Amis et Familles de Malades Mentaux),
 - o Troubles bipolaires INFOS,
 - o Bipolarité Stable,
 - o Bicycle,
 - o Bipolaire ? Si Tu Savais ...,
 - o Le Funambule asbl (association belge),
 - o IFAPB (Institut Français d'Aide aux Personnes Bipolaires),
- sur les réseaux sociaux :
 - o instagram,
 - o facebook :
 - Bibliothèque de médecine et odontologie,
 - Bibliothèque de pharmacie,
 - Pharmaction,
 - Pharma Cool,

- Promo 2022 – Pharma Strasbourg,
- Bipolaire/borderline ... Mais pas Seul(e),
- Bipolaire : vivre & comprendre ensemble,
- Bipolaire...que faire ?
- Bonnes pratiques en Santé mentale/Psychiatrie,
- Burn-out, stress, dépression, bipolarité, écoute, soutien, soins,
- Citoyens pour l'amélioration du système de santé mentale au Québec,
- Générations Psychiatrie et Santé mentale,
- Gérer sa bipolarité,
- Groupe d'échange sur l'aromathérapie et les huiles essentielles/Pranazen,
- Groupe de parole pour bipolaire,
- Le monde de la Psychologie,
- Personnalité 'Limite' – « Borderline » - TPL – Bipolaires,
- Troubles bipolaires,
- Trouble bipolaire – Angoisse – Dépression – Anxiété – Attaque de panique,
- Aromathérapie et Bien-être,
- Huiles essentielles – Aromathérapie,
- Phytothérapie / Herboristerie.

Choix des HE incluses dans le questionnaire

Les HE qui ont été incluses dans le questionnaire ont été choisies en fonction des résultats obtenus à la suite d'une première recherche dans la bibliographie scientifique (PubMed®).

Scientifiques en fonction de deux critères :

- HE revendiquées par les spécialistes comme intéressantes dans la gestion des troubles psycho-émotionnels (littérature grand public),
- HE ayant fait l'objet d'études scientifiques et pouvant avoir un intérêt dans les troubles bipolaires.

Parmi ces HE sélectionnées figurent majoritairement des HE mentionnées par les spécialistes dans la littérature « grand public » : ont aussi été ajoutées deux HE peu ou pas mentionnées par les grands auteurs d'aromathérapie, mais ayant fait l'objet d'études scientifiques vis-à-vis des troubles bipolaires. Il s'agit de l'HE de millepertuis et l'HE de pérille.

Ces dernières feront l'objet d'une description plus détaillée dans la partie discussion.

III. Résultats

386 personnes ont participé à l'enquête. Il est arrivé que des professionnels de santé soient également concernés par la maladie (n=18).

1. Personnes touchées par la maladie

Sur 223 personnes bipolaires, 47% ont entre 25 et 45 ans et 41% ont entre 45 et 65 ans. 7% des personnes ont entre 15 et 25 ans. 3% ont moins de 15 ans et 1% de ces dernières ont 65 ans et plus (figure 4).

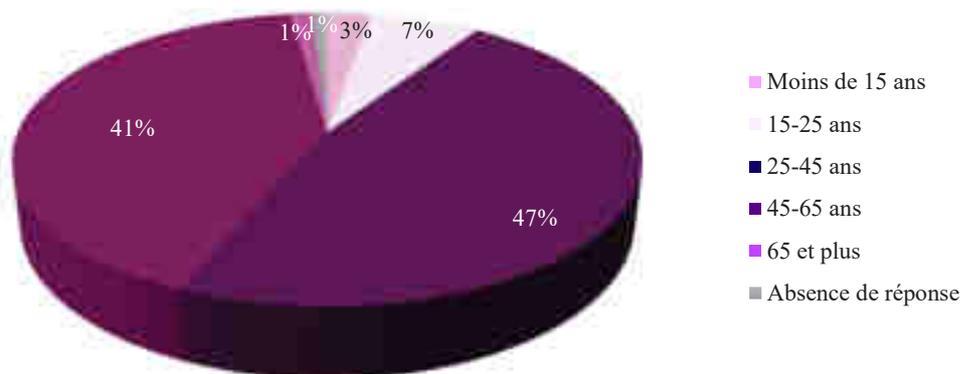


Figure 4 : Répartition en pourcentage des personnes bipolaires (n=223)

Dans cet échantillon, 78% de femmes et 21% d'hommes souffrent de la maladie (figure 5). 119 personnes ont présenté un trouble bipolaire comprenant de la manie et de la dépression et 75 participants ont présenté un type plutôt dépressif. 19 rencontrent un type plutôt maniaque. De plus, 7 personnes ont répondu « autre » sans plus de précision (figure 6).

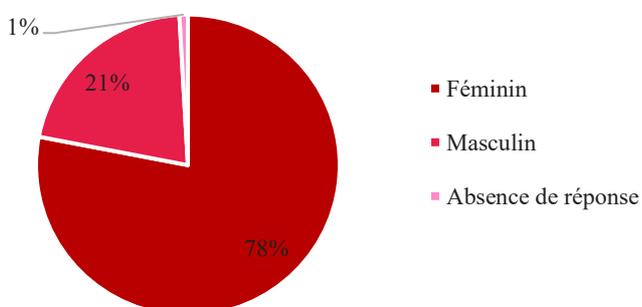


Figure 5 : Répartition en pourcentage du sexe des personnes touchées par un trouble bipolaire (n=223)

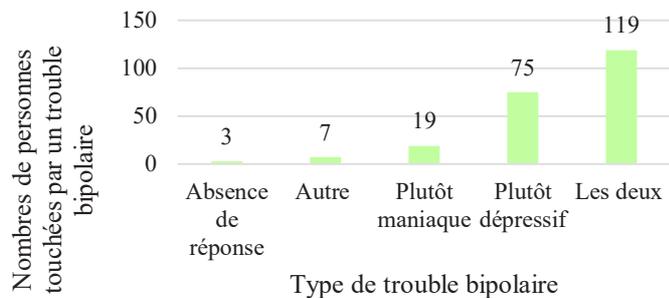


Figure 6 : Types de troubles bipolaires rencontrés chez les personnes bipolaires (n=223)

Le podium des médicaments les plus administrés est en premier lieu le carbonate de lithium puis la lamotrigine (figure 7) puis vient les « autres » (figure 8).

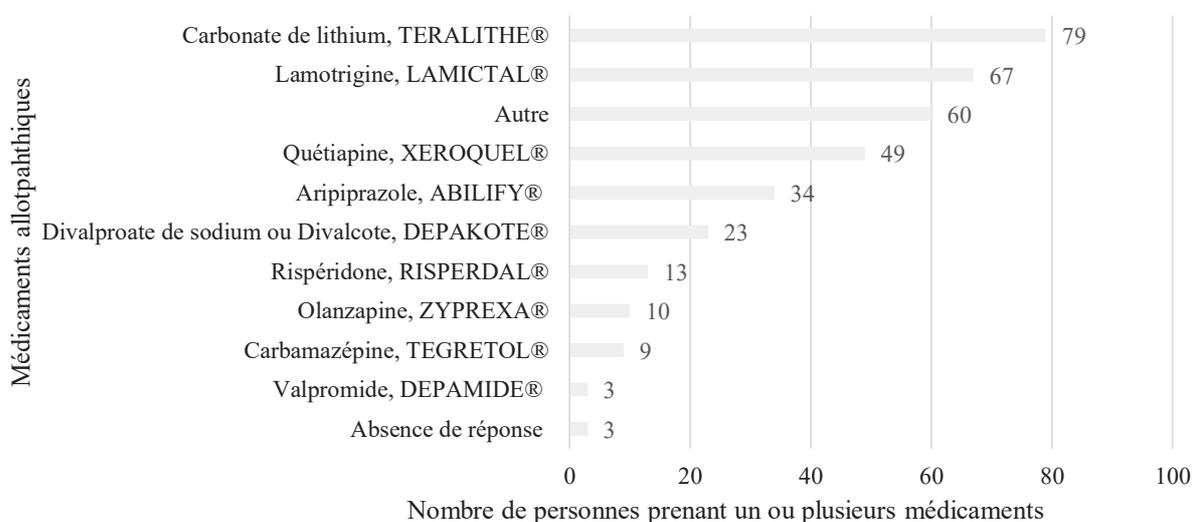


Figure 7 : Répartition des traitement(s) allopathique(s) des personnes bipolaires

Parmi ces derniers on peut trouver :

- des antidépresseurs : la venlafaxine, la fluoxétine, la paroxétine, l'escitalopram, la duloxétine, la mirtazapine, la vortioxétine, la miansérine, la sertraline, l'amitriptyline,
- des neuroleptiques : l'amisulpride, la cyamémazine, la lévomépromazine, l'halopéridol,
- des antiépileptiques : le valproate de sodium, le topiramate,
- des anxiolytiques : l'oxazépam, l'alprazolam, le lorazépam, l'hydroxyzine, le lormétazépam, le prazépam,
- d'autres médicaments : le bupropion, la tropatépine,
- des médicaments homéopathiques.

34% des personnes ont eu ou ont recours aux HE dans leur trouble bipolaire et/ou dans un trouble associé (figure 9). Au sein de ces dernières, 39% les utilisent parce qu'elles présentent une dépression, 11% parce qu'elles rencontrent des phases maniaques et 6% n'ont pas répondu (figure 10).

De plus, 44% les utilisent pour une autre raison (*figure 11*) :

- troubles du sommeil,
- se relaxer, s'apaiser, se calmer, se détendre,
- anxiété, stress, tension, blocage, tristesse, angoisse,
- manque d'entrain,
- conseil du pharmacien,
- traiter des effets secondaires au traitement,
- états mixtes.

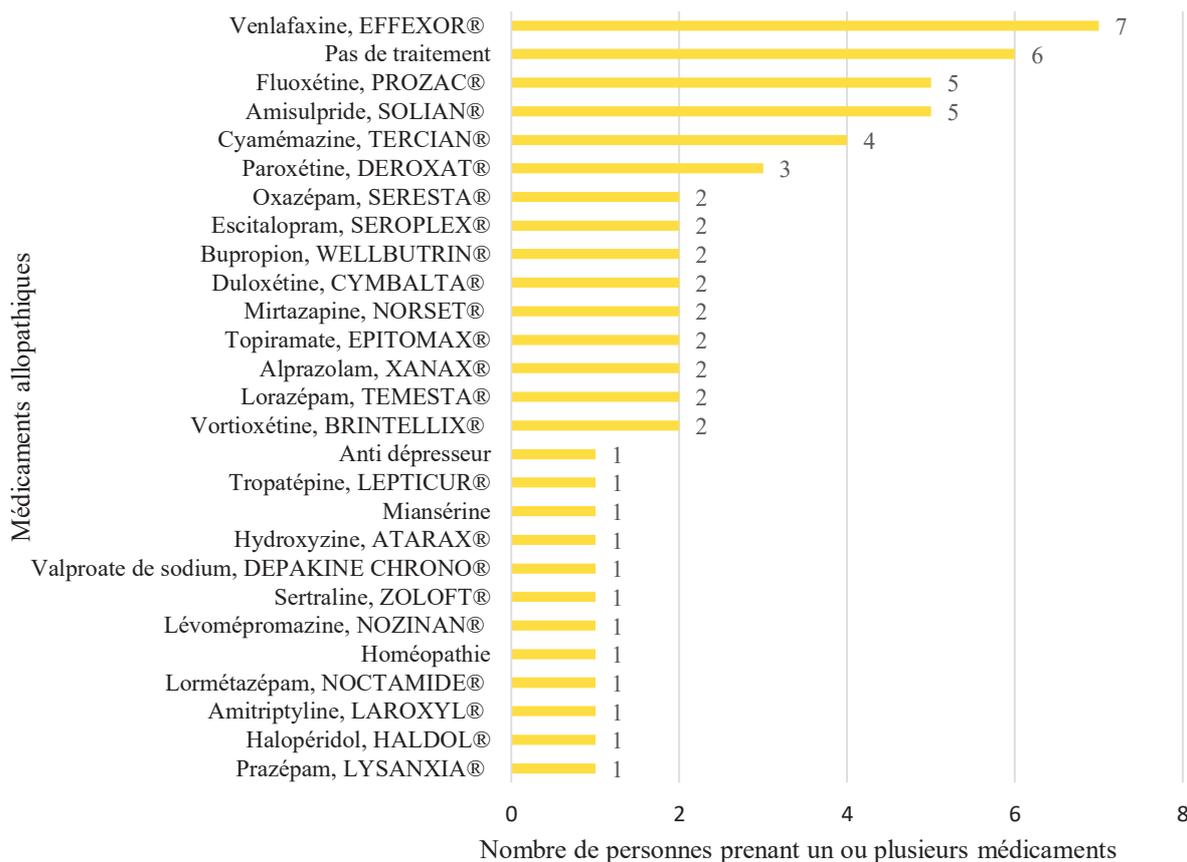


Figure 8 : Autres médicaments utilisés dans le trouble bipolaire

Pour toutes ces raisons, les HE les plus utilisées étaient de la lavande, de la menthe poivrée et de l'ylang-ylang. Viennent ensuite l'Ess. de citron et de bergamote, l'HE de romarin et de millepertuis (*figure 12*).

Par ailleurs d'autres HE ont également été employées. On retrouve en première place du PGB, des mélanges d'HE puis de la camomille romaine et de l'Ess. d'orange douce (*figure 13*).

De plus, les HE étaient administrées de manière pures pour 69% des personnes et diluées pour 28% (*figure 15*). Elles étaient administrées le plus souvent sur la peau puis en les inhalant puis par voie

orale. Il est arrivé que des participants appliquent les HE sur l'oreiller, sur une pierre pour se calmer ou encore via un diffuseur ou un spray (figure 14).

Sur 148 personnes n'utilisant pas les HE, 96 ne seraient pas du tout contre une utilisation ultérieure. En revanche 23 le sont car ils ne connaissent pas, 18 le sont pour une autre raison, 4 le sont car ils craignent de se tromper et 2 car leur médecin leur a déconseillé (figure 16).

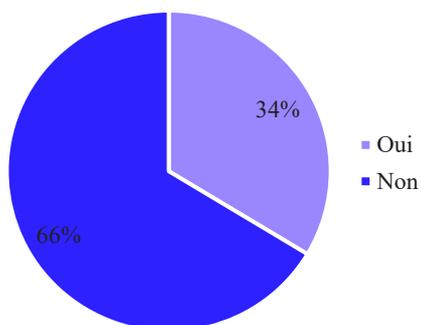


Figure 9 : Répartition des personnes ayant recours aux huiles essentielles au cours de leur trouble bipolaire et/ou pour un ou des troubles associés (n=223)

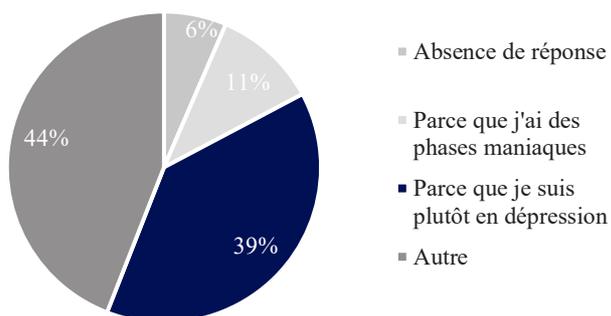
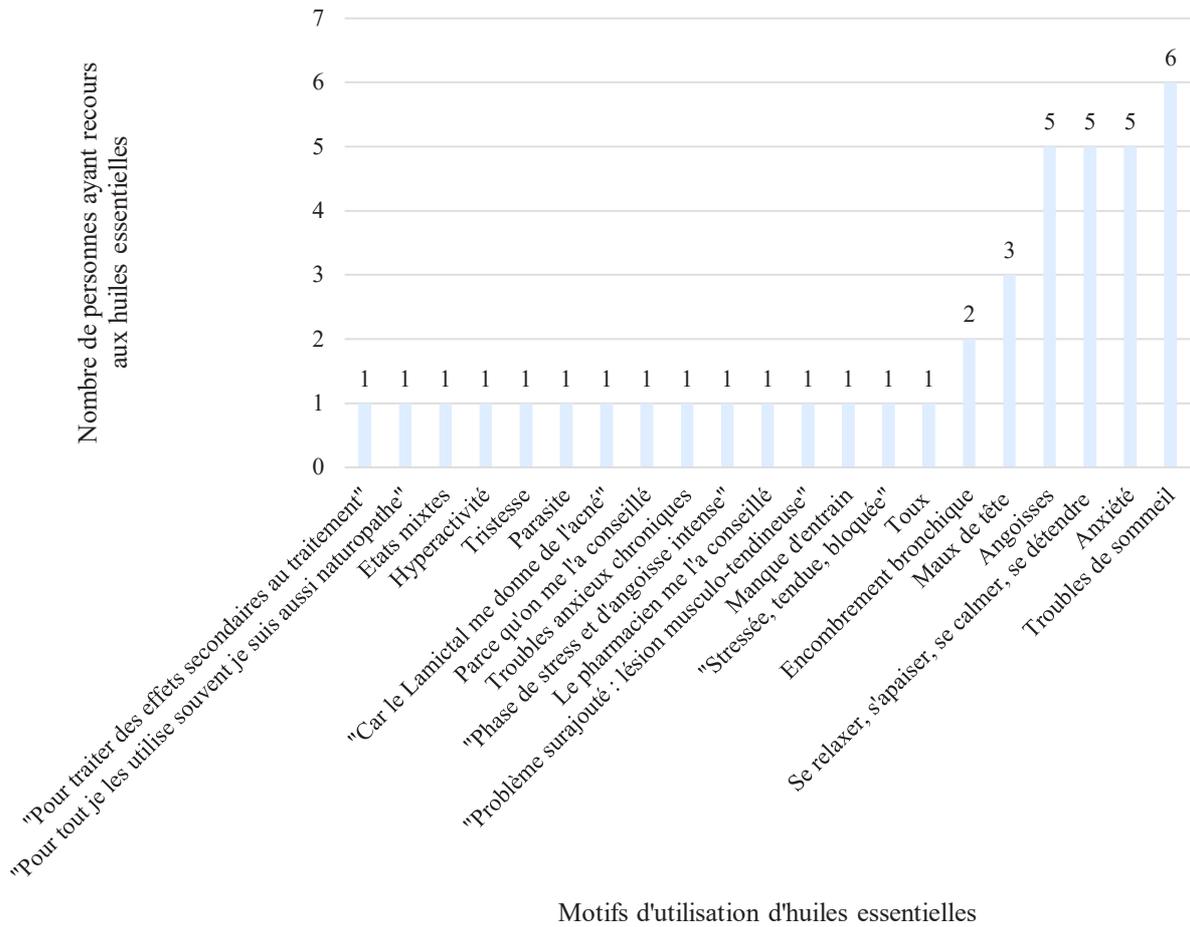


Figure 10 : Raisons pour lesquelles les bipolaires utilisent des huiles essentielles



Motifs d'utilisation d'huiles essentielles

Figure 11 : Autre(s) raison(s) d'utilisation des huiles essentielles

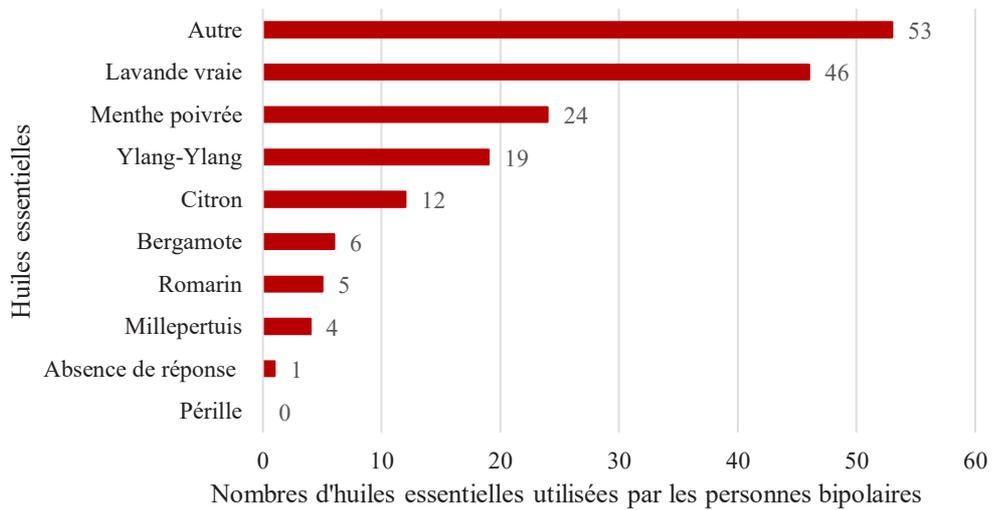


Figure 12 : Huiles essentielles utilisées dans le cadre d'un trouble bipolaire et/ou trouble(s) associé(s)

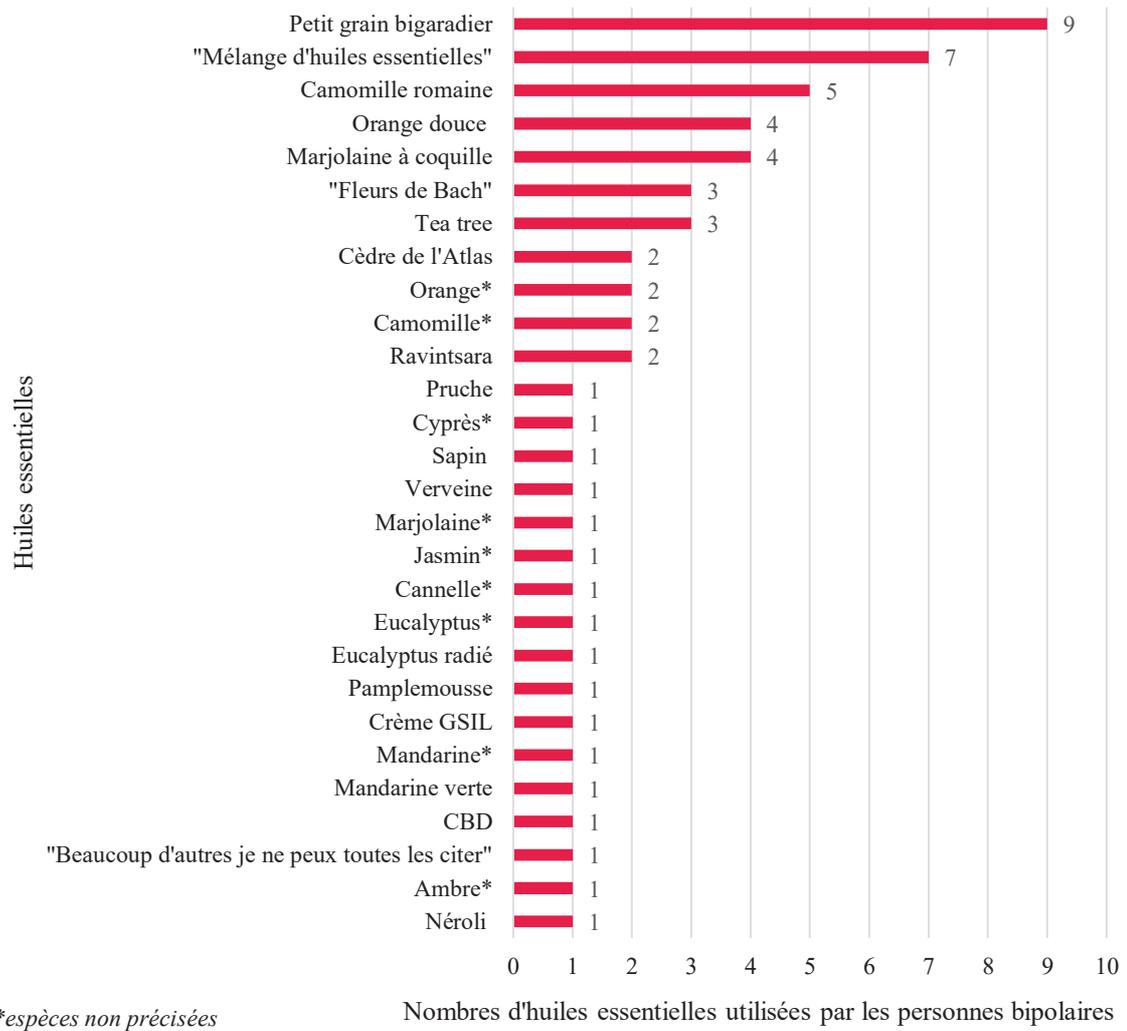


Figure 13 : Autres huiles essentielles utilisées dans le cadre d'un trouble bipolaire et/ou trouble(s) associé(s)

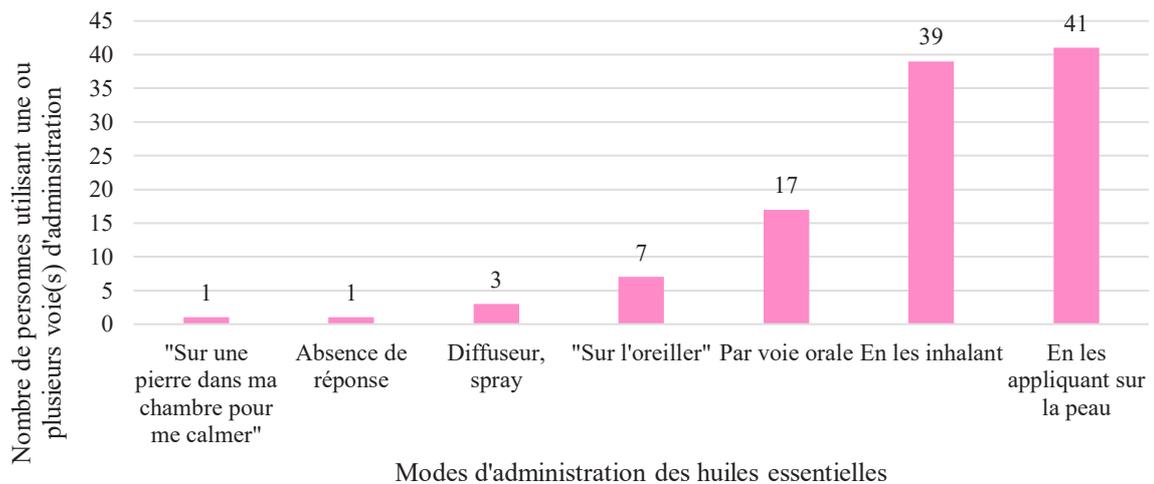


Figure 14 : Répartition en nombre du mode d'administration des huiles essentielles

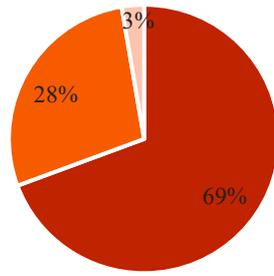


Figure 15 : Utilisation des huiles essentielles (n=69)

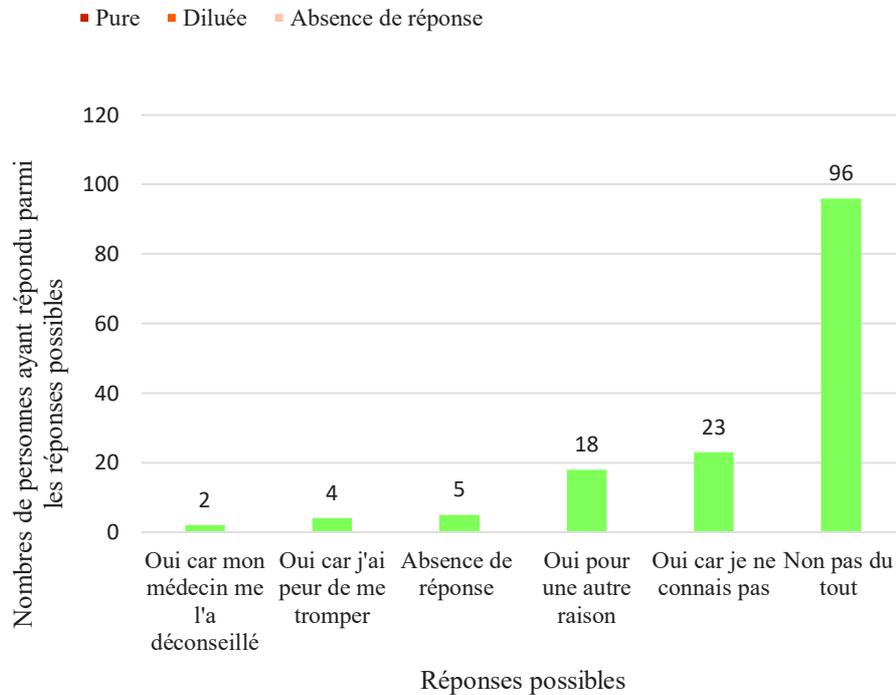


Figure 16 : Réponses à la question « Seriez-vous contre l'idée d'utiliser des huiles essentielles en plus de votre traitement ? » (n=148)

2. Professionnels de santé

181 professionnels ont répondu à l'enquête. Parmi eux on retrouve des pharmaciens, préparateurs en pharmacie, psychiatres, médecins généralistes, psychologue, neuropsychologue, sage-femme et des étudiants. Des professionnels paramédicaux ont également répondu : infirmiers, aide-soignant, cadre de santé, ergothérapeute (figure 17).

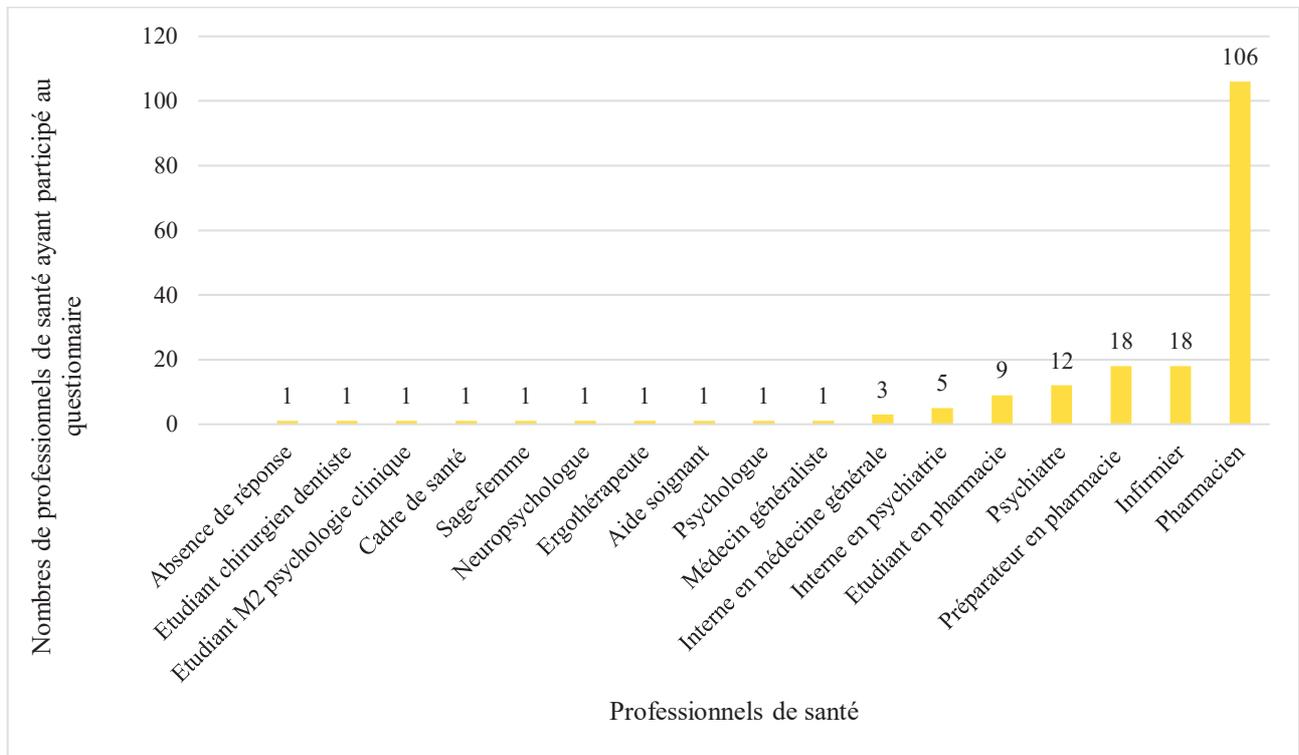


Figure 17 : Professionnels de santé ayant répondu à l'enquête (n=181)

Au sein de cet échantillon, 9% prescrivent et/ou conseillent des HE (figure 18). En premier lieu, on retrouve l'HE de lavande vraie, de bergamote, d'ylang-ylang puis de PGB (figure 19). Il arrive que les participants conseillent la prise de plusieurs HE ensemble. Les symptômes pour lesquels des HE sont employées sont essentiellement les symptômes dépressifs et maniaques. Viennent ensuite, l'anxiété, le(s) angoisse(s), l'humeur et les crises de détresse ou de dissociation ponctuelle. En outre, elles sont également conseillées pour se calmer, se relaxer et décompresser (figure 20).



Figure 18 : Pourcentage de professionnels de santé prescrivant ou conseillant des huiles essentielles (n=181)

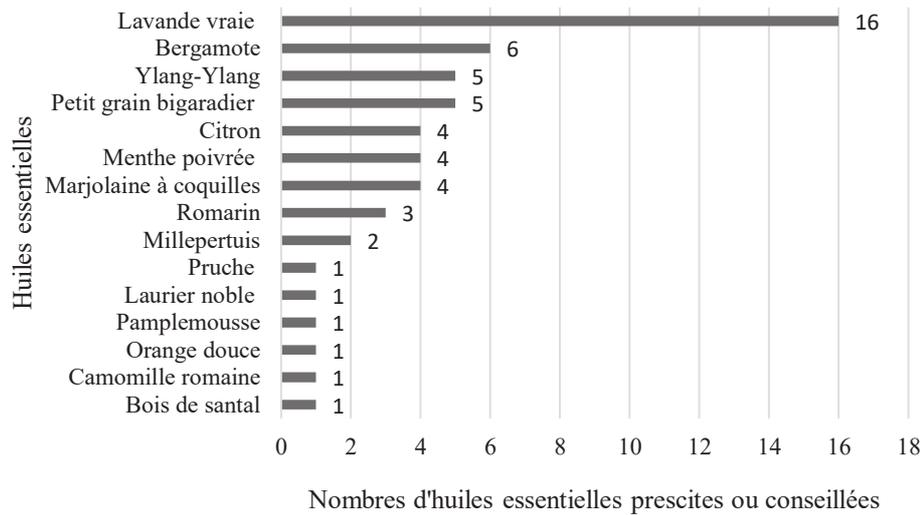


Figure 19 : Huiles essentielles prescrites et/ou conseillées par les professionnels de santé

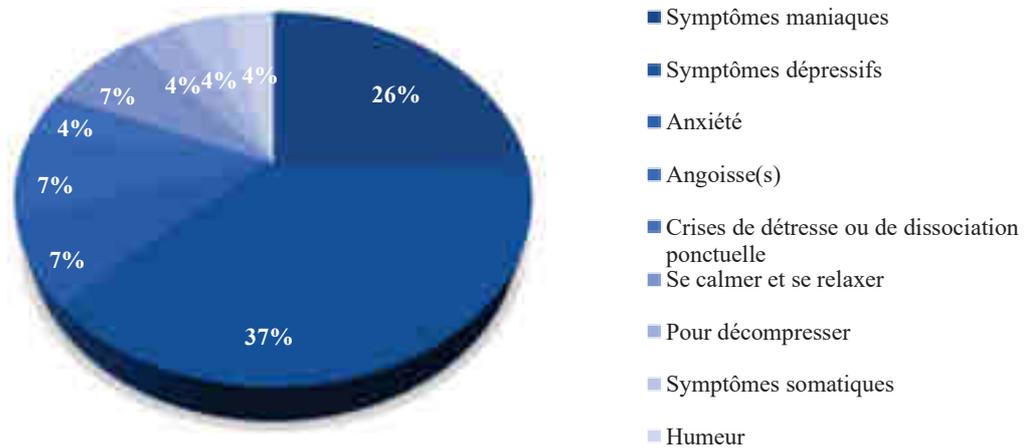


Figure 20 : Symptômes retenus pour la prescription et/ou le conseil d'huiles essentielles par les professionnels de santé

Le plus souvent la voie cutanée est utilisée. Vient ensuite la voie orale puis d'autres modes d'administration tels que l'inhalation sèche, le bain ou alors ce peut-être « suivant le cas ou les patients » (figure 21).

Sur 162 professionnels, 98 ne sont pas contre l'idée de prescrire ou conseiller la thérapie par les HE en complément des traitements conventionnels du trouble bipolaire. En revanche 33 personnes sont réticentes et 19 ne se prononcent pas. 7 personnes ont répondu « autre » raison (figure 22).

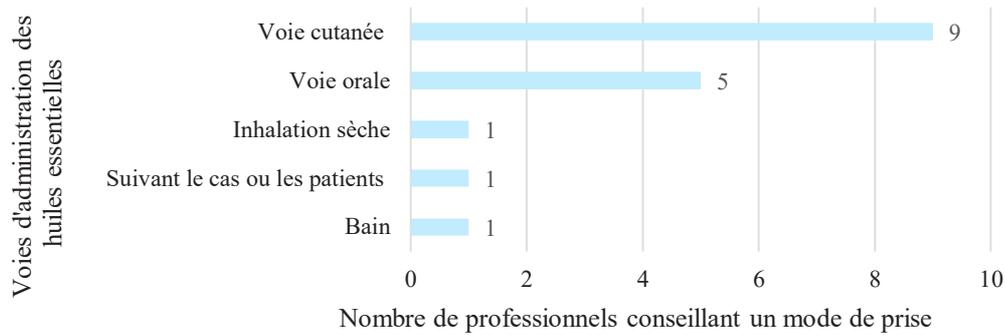


Figure 21 : Modes d'administration prescrits ou conseillés par les professionnels de santé

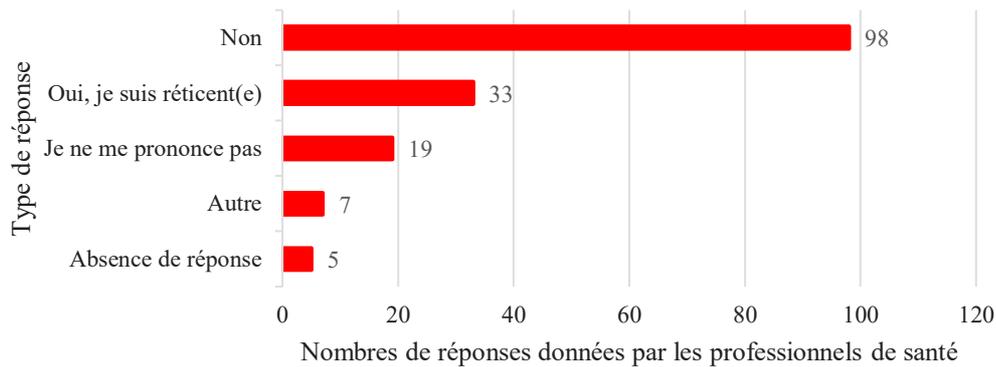


Figure 22 : Réponses des professionnels de santé à la question « Seriez-vous contre l'idée de prescrire ou conseiller l'aromathérapie en complément des traitements conventionnels du trouble bipolaire ? »

IV. [Discussion](#)

Discussion concernant les HE utilisées

Sans surprise les HE les plus courantes ayant des propriétés anxiolytiques ou antidépresseives qui ont été étudiées dans la partie II précédente ressortent de ce questionnaire.

Cependant, une HE peu plébiscitée par les auteurs « grand public » apparaît à la 8^e et 9^e position (chez les patients et les professionnels de santé respectivement). Il s'agit de l'HE de millepertuis.

Cette HE est certes commercialisée en France mais par très peu de fournisseurs ; elle est peu disponible et son usage est encore très limité sous forme d'HE.

Pourtant, 5% des patients interrogés l'utilisent dont 50% par voie orale pour de la dépression et 50% pour de la manie (voie orale et inhalation). On peut se questionner sur la pertinence de ces résultats : serait-il possible que parmi les répondants, il y ait eu confusion entre les produits à base d'extraits de millepertuis et l'HE de millepertuis ?

On sait en effet qu'en phytothérapie le millepertuis est connu pour son action antidépressive similaire à de la fluoxétine [64]. Celle-ci serait notamment due à de l'hypericine et/ou de l'hyperforine. Ces deux composés ne sont pas présents dans l'HE [64] [149].

En revanche, on retrouve des pinènes, composés ayant démontré une activité antidépressive chez les animaux [71] [74] [76]. Selon Faucon, l'HE « resynchronise sur les rythmes de la nature » et agit sur les troubles du sommeil [64] ce qui pourrait avoir un lien avec des symptômes de manie.

De plus, 22% des professionnels conseillent l'HE millepertuis pour de la dépression, de la manie, pour se calmer et se relaxer. L'HE de millepertuis pourrait donc présenter un intérêt et il serait intéressant d'approfondir ce point.

L'HE de pérille a aussi été incluse dans le questionnaire sur la base des résultats obtenus lors de la recherche bibliographique (PubMed®). *Perilla frutescens* n'est pas vendue en France et n'est pas utilisée par les participants de l'enquête. En revanche, la plante serait utilisée depuis longtemps pour traiter de la dépression [150] [151]. Ji et *al.* ont décrit de potentiels effets antidépresseurs chez la souris soumise à un stress (à 3, 6 et 9 mg/kg en ig) [150]. En effet, l'HE pourrait moduler les niveaux de 5-HT dans l'hippocampe des animaux, réduire le niveau de cytokines pro-inflammatoires, augmenter la durée d'immobilité, la préférence au saccharose et l'activité en plein champ de ces derniers. Yi et *al.* ont exposé des résultats similaires après l'administration *per os* de 3 à 6 mg/kg d'HE de pérille. Celle-ci a également augmenté le taux d'ARNm du BDNF après 4 semaines de traitement [151].

La découverte de l'activité antidépressive de l'HE serait intéressante pour une transposition à l'homme et mériterait d'avantage d'attention.

Modalités d'application des HE

Les auteurs des études cliniques tels que Kim et *al.* dans la revue systématique sur l'HE de lavande vraie recourent le plus souvent à l'inhalation puis la voie cutanée et enfin la voie orale [114]. Les résultats de l'enquête rapportent que les personnes touchées par la maladie bipolaire utilisent le plus souvent la voie cutanée, puis l'inhalation et la voie orale (*figure 14*). Les professionnels de santé conseillent en premier lieu la voie cutanée, puis la voie orale et enfin l'inhalation (*figure 21*).

Il a été observé que les applications différaient selon le public et qu'on obtenait tout de même des effets permettant de soulager des symptômes (*figure 10 et 11*). Ceci laisse penser que ce n'est pas que la voie respiratoire qui permet d'avoir une action sur le système nerveux et les émotions.

Si l'on considère un risque d'interaction médicamenteuse plus faible, ainsi qu'une toxicité moindre de la voie cutanée ou olfactive par rapport à la voie orale, il semble préférable de conseiller les voies olfactive ou cutanée plutôt qu'orale : le pharmacien a un rôle à jouer pour orienter d'avantage le patient vers ces voies d'administration.

Parmi 34% des personnes ayant recours aux HE, 69% les ont utilisées pures. Or, généralement les études cliniques décrivaient des protocoles avec des HE diluées. La formation en aromathérapie dispensée en faculté de pharmacie à l'université de Strasbourg recommande aussi d'éviter l'usage pur des HE et de favoriser la dilution.

Cela nécessite une très grande attention des participants lors d'un usage même ponctuel. Comme décrit précédemment, les effets secondaires peuvent être présents et entraîner certaines toxicités si elles sont mal utilisées et/ou prises à trop haute dose. Le conseil par un professionnel de santé est bel et bien indispensable.

Représentativité de la population interrogée

Les résultats obtenus pour les patients sont sans doute biaisés. Ce sont sûrement les personnes les plus sensibilisées aux médecines naturelles qui ont participé. De ce fait, le pourcentage de personnes ayant répondu est sûrement supérieur à la réalité mais soutient l'idée que l'aromathérapie puisse avoir sa place dans la gestion de cette maladie mentale.

Sur 65 patients et 49 professionnels de santé ayant répondu à la dernière question sur le partage d'expérience, respectivement 31% et 45% ne se sentent pas formés, n'ont pas assez de connaissances pour un usage ponctuel ou régulier dans le trouble bipolaire. Les données obtenues permettent aux patients et aux professionnels de santé de se positionner face à cela et encouragent à se former davantage.

Perspectives

D'une part, il était pertinent de comprendre pourquoi 37% des patients et 31% des professionnels de santé interrogés avaient eu une expérience neutre ou négative avec les HE (*annexe 6*). Les remarques les plus fréquentes étaient que ça ne servait à rien, que ça n'aidait pas, que les HE sont des placebos.

D'autre part, les résultats de l'enquête permettent d'élargir les connaissances que nous avons sur les HE. Les réponses ont montré que parmi les 34% de consommateurs, les HE qui étaient le plus employées étaient la lavande vraie, la bergamote, l'ylang-ylang, le PGB, le citron et la menthe poivrée.

En ce qui concerne la lavande, la bergamote, l'ylang ylang, ce sont également celles le plus souvent conseillées et/ou prescrites par les professionnels de santé. Ces informations corroborent les résultats décrits dans les études scientifiques.

En revanche, l'emploi de certaines HE comme la menthe poivrée et le PGB pour le trouble bipolaire n'a pas été mis en avant dans la littérature « grand public » ou scientifique. Or, parmi les 34% de personnes employant l'aromathérapie, 24 d'entre-elles utilisent de l'HE de menthe poivrée et 9 de l'HE de PGB.

Parmi les consommateurs de l'HE de menthe poivrée (cf. fiche d'identité *annexe 7*), 33% d'entre eux l'utilisent par exemple pour de la dépression, 17% pour de la manie, 13% pour se calmer lors d'angoisses, 8% pour de l'anxiété.

Ces résultats interpellent : malgré la pauvreté d'études scientifiques concernant l'activité anxiolytique de l'HE de menthe poivrée ou de son composé principal le menthol. La menthe poivrée semble bel et bien posséder un intérêt dans la gestion des troubles bipolaires auprès des patients [93] [94] [95].

Différentes hypothèses peuvent être mises en avant pour expliquer cela :

- la capacité du menthol à augmenter l'activité d'autres molécules [93],
- l'action de l'HE de menthe poivrée sur le système digestif : actuellement la science tente en effet de démontrer un lien entre le microbiote et les troubles bipolaires et l'HE de menthe poivrée est connue pour ses propriétés dans les troubles digestifs (douleurs abdominales, dyspepsie, nausées) [152].

De plus, 11% des consommateurs de l'HE de PGB utilisent l'HE (cf. fiche d'identité *annexe 7*) ce qui est en accord avec les indications citées par des spécialistes, à savoir les dystonies et les neurotonies [64].

Malgré certains a priori négatifs sur l'aromathérapie, les résultats du questionnaire montrent que cette médecine est bel et bien utilisée pour gérer les symptômes des troubles bipolaires. La littérature scientifique vient conforter, certes partiellement, l'intérêt des HE dans les troubles bipolaires et démontre même dans certains cas les potentiels mécanismes d'action mis en jeu.

Toutes ces données sont très encourageantes et doivent inciter la recherche pour approfondir la connaissance sur l'aromathérapie afin de pouvoir en faire une CAM sûre et sécurisée en plus des traitements conventionnels et d'élargir les connaissances que nous avons sur les HE.

Chapitre 5 : Réalisation d'un flyer destiné au grand public

En tant que pharmacien, il est essentiel de pouvoir conseiller et apporter à nos clients un accompagnement dès lors que le besoin se présente. De ce fait, pour la fin de ce mémoire, un flyer avec des éléments essentiels sur la pathologie ainsi que quelques HE pouvant être administrées en cas de symptômes a été réalisé. Le but est de pouvoir sensibiliser au maximum les personnes touchées par la maladie en leur rappelant qu'ils ne sont pas seuls et qu'ils peuvent à tout moment être accompagnés par des professionnels ainsi que par leur entourage.

ACCOMPAGNEMENT

- Médecin traitant
- Psychiatre/psychologue
- Pharmacien
- Psychothérapie
 - psychoéducation
 - thérapie cognitive-comportementale
 - thérapie familiale
- Acupuncture
- Phytothérapie

CONTACTS
Quelques associations françaises

AMBI 2003 ; BICYCLE ; BIPOLAIRE TOUT LE MONDE ;
KAPÉL ; UNAFAM

Vous n'êtes pas seuls !

**TROUBLES BIPOLAIRES,
HUILES ESSENTIELLES
ET PHARMACIEN
D'OFFICINE**

Laetitia JONAS

LE TROUBLE BIPOLAIRE
Le pathologie en quelques mots :

- Trouble de l'humeur alternant le plus souvent phases maniaques et dépressives
- concerne 1 à 2% de la population générale
- possibles causes génétiques, immuno-inflammatoires, environnementales, sociales et bien d'autres.

CA SE SOIGNE !
Les médicaments peuvent stabiliser le trouble

- sels de lithium
- antiepiléptiques
- neuroleptiques
- antidépresseurs
- anxiolytiques

HUILES ESSENTIELLES

	↑	↓	↑	↓	
Bergamote	+++	+++	---	---	Aspect relaxant
Carrotérol	---	---	---	+	Spasmodique musculaire
Clair	---	---	---	++	Je ne suis
Éucalyptus	---	---	---	---	Non préférentiel
Lavande	++	+++	---	---	Nourrit l'organe
Levinsol	---	---	---	---	Je ne suis
Limon citrin	---	---	---	---	Je ne suis
Huile essentielle	+++	---	---	---	Spasmodique, organique
Menthe poivrée	---	---	---	---	Je ne suis
Ylang	---	---	---	---	Hypertension, hypertension
Orange douce	+++	---	---	---	Stable, relaxant, je ne suis
Sauvage	---	+++	---	---	Hypertension, spasmodique
Stavril's	---	---	---	---	Tonique physique et mentale
Sauge sclarée	---	---	---	---	Spasmodique, antispasmodique
Ylang Ylang	---	---	---	---	Relaxant et calmant

↑ promotionnel par les autres, ++ je ne suis pas, +++ je ne suis pas, --- je ne suis pas, - je ne suis pas

⚠️ Pour les différents modes d'application, rendez-vous à votre pharmacien

© 2023 Laetitia JONAS, tous droits réservés



CONSEILS MIHLES ESSENTIELLES

Ne jamais substituer un traitement donné par un médecin !
Les huiles essentielles peuvent agir en complément. A utiliser avec précaution.

Les HE peuvent être administrées seules ou en mélange

Exemple de mélange

En inhalation

- HE de bergamote 5 gouttes
- HE de lemongrass 3 gouttes
- HE de sauge sclarée 3 gouttes

(S)

En application cutanée = 1 à 15 gouttes 1 à 3x/jour

- Essence d'orange douce 2 à 3 ml
- HE de lavande vraie 0,5 ml
- HE d'encens 0,1 ml
- HE d'amande douce 10- 20 ml

(S)

Par voie orale = 2 gouttes 2x/jour

- HE de lavande vraie 0,3 ml
- HE de PGR 0,3 ml
- HE de romarin à l'abaisse 0,2 ml
- HE d'encens 10- 20 ml

* voir quantité essentielle pour

Comment réaliser son mélange ?

- Choisissez la voie que vous souhaitez utiliser
- Adaptez en fonction de vos besoins et des odeurs que vous appréciez (le plus souvent 3-4) → pour la voie olfactive référez vous à la pyramide olfactive
- votre support : huile végétale pour une application cutanée ou orale, miel, Celandre neutre pour la voie orale
- préparez ensuite votre dilution (3% maximum)

Dilution à 1% :

pour un mélange de 20 ml

- Mettre 0,2 ml d'HE* (4-5 gouttes au total)
- Mettre 19,8 ml d'VE**

Dilution à 5% :

pour un mélange de 20 ml

- mettre 1 ml d'HE (25 gouttes au total)
- mettre 19 ml d'VE

Chaque HE pourra être prise à hauteur de 2 gouttes 1x/jour par voie orale ou 5 à 15 gouttes 1 à 3x/jour par voie cutanée

L'inhalation est également recommandée. Traitement de 7 jours maximum

* essence : 1 goutte = 0,1 ml de essence / 2 gouttes d'HE essence = 0,2 essence dans 20 ml essence
**VE : huile végétale

Conclusion

La bipolarité est une pathologie présente chez 1 à 2% de la population et est définie comme étant un trouble de l'humeur. Celle-ci oscille entre phases maniaques et dépressives le plus souvent. Elle peut être causée par divers facteurs, tempéraments et/ou par des déséquilibres cérébraux. Cette maladie entraîne des conséquences et peut mener jusqu'au suicide si elle n'est pas diagnostiquée à temps ou si elle est mal stabilisée. Il est donc important de la prendre en charge le plus rapidement possible avec des traitements conventionnels comme des sels de lithium et/ou des antiépileptiques et/ou des antipsychotiques de deuxième génération. Ces thérapies n'étant pas toujours suffisantes, il peut être nécessaire de faire appel à d'autres médicaments et/ou une autre technique telle que l'ECT.

La médecine allopathique a ses limites et peut présenter des effets indésirables. On peut donc faire appel à d'autres thérapies complémentaires présentant moins d'effets secondaires telles que de la psychothérapie, de l'acupuncture, de la phytothérapie et/ou de l'aromathérapie.

Il n'existe que très peu d'études scientifiques portant sur l'intérêt des huiles essentielles dans la gestion des troubles bipolaires. Néanmoins, la littérature scientifique actuelle contient bon nombre d'articles scientifiques mettant en évidence les propriétés anxiolytiques, antidépressives ou modulatrices de l'humeur des HE chez l'animal et parfois même chez l'homme.

Ces données sont très encourageantes et permettent d'appuyer, au moins partiellement les propriétés et indications émises par les auteurs spécialisés en aromathérapie dans la littérature grand public et de spécialisation. Naturellement de plus amples recherches seraient nécessaires pour pleinement affirmer et comprendre les propriétés et mécanismes d'action des HE.

Afin de compléter les recherches bibliographiques réalisées dans le présent document, une enquête ciblant les personnes touchées par un trouble bipolaire ainsi que les professionnels de santé côtoyant celles-ci a été menée. L'objectif principal de cette enquête a été de faire un « état des lieux » de l'usage actuel des HE chez ces derniers. Les résultats ont mis en évidence un usage plutôt conséquent des HE chez respectivement 34% et 9% des personnes interrogées (n=386). Les principales HE utilisées ou conseillées sont des HE apaisantes telles que celle de la lavande, de l'ylang-ylang, de la bergamote ou encore du PGB. Mais d'autres pourraient faire l'objet de plus amples recherches telles que l'HE de menthe poivrée ou de pérille.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Collège national des universitaires en psychiatrie (France), Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique (France), Collège universitaire national des enseignants en addictologie (France). Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie. Tours: Presses universitaires François-Rabelais; 2021.
2. Ritti A. Traité clinique de la folie à double forme: folie, circulaire, délire à formes alternes. Doin; 1883. 416 p.
3. Les troubles bipolaires et autres troubles bipolaires.
4. Comprendre le trouble bipolaire (ou maladie bipolaire) [Internet]. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/trouble-bipolaire/comprendre-troubles-bipolaires>
5. Gay C. Hétérogénéité des troubles bipolaires. Figures de la psychanalyse. 3 oct 2013;n° 26(2):109-23.
6. Tempéraments hyperthymique et cyclothymique : expressions atténuées du trouble bipolaire ? [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-354/temperaments-hyperthymique-et-cyclothymique-expressions-attenuees-du-trouble-bipolaire>
7. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, McQuillin A, Ripke S, Trubetskoy V, et al. Genome-wide association study identifies 30 Loci Associated with Bipolar Disorder. Nat Genet. mai 2019;51(5):793-803.
8. Bellivier F. La lettre du Pharmacologue. Physiopathologie du trouble bipolaire - Vol 28 - n°3. 2014.
9. Bipolarité : de la maladie maniaco-dépressive au trouble bipolaire – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/bipolarite-de-la-maladie-maniaco-depressive-au-trouble-bipolaire/>
10. Wang WW, Liu XL, Ruan Y, Wang L, Bao TH. Depression was associated with apolipoprotein E ε4 allele polymorphism: A meta-analysis. Iran J Basic Med Sci. févr 2019;22(2):112-7.
11. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. Neuropsychiatr Dis Treat. 2009;5:433-49.

12. Köse Çinar R. Telomere length and hTERT in mania and subsequent remission. *Rev Bras Psiquiatr.* 6 juill 2017;40(1):19-25.
13. Dedic N, Pöhlmann ML, Richter JS, Mehta D, Czamara D, Metzger MW, et al. Cross-disorder risk gene CACNA1C differentially modulates susceptibility to psychiatric disorders during development and adulthood. *Mol Psychiatry.* mars 2018;23(3):533-43.
14. Fatemi SH, Earle JA, Stary JM, Lee S, Sedgewick J. Altered levels of the synaptosomal associated protein SNAP-25 in hippocampus of subjects with mood disorders and schizophrenia. *Neuroreport.* 29 oct 2001;12(15):3257-62.
15. Ellul P, Groc L, Leboyer M. Les rétrovirus endogènes humains, une implication dans la schizophrénie et le trouble bipolaire. *Med Sci (Paris).* avr 2017;33(4):404-9.
16. Douki S, Nacef F, Triki T, Dalery J. Les aspects culturels du trouble bipolaire : résultats d'une étude comparative entre des patients français et tunisiens. *L'Encéphale.* 1 juin 2012;38(3):194-200.
17. Haustgen T. Les troubles bipolaires à travers les siècles. *PSN.* 4 juill 2016;Volume 14(2):53-91.
18. Hantouche E. Dépression et tempérament. :15.
19. Les troubles bipolaires, une maladie du sommeil ? [Internet]. Fondation FondaMental. 2016 [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/node/293>
20. Bordet R., Carton L., Deguil J, Dondaine T. *Neuropsychopharmacologie.* Elsevier Masson. 2019. p. 277.
21. Trouble bipolaire - La neurobiologie | Inicea [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.inicea.fr/trouble-bipolaire-la-neurobiologie>
22. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, Nour MM, Goodwin GM, Young AH, et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Mol Psychiatry.* mai 2017;22(5):666-79.
23. Kurita M. Noradrenaline plays a critical role in the switch to a manic episode and treatment of a depressive episode. *NDT.* sept 2016;Volume 12:2373-80.
24. Wiste AK, Arango V, Ellis SP, Mann JJ, Underwood MD. Norepinephrine and serotonin imbalance in the locus coeruleus in bipolar disorder. *Bipolar Disorders.* mai 2008;10(3):349-59.

25. Stahl SM, Muntner N, Lemoine P. Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques. 4e éd. française. Paris: Lavoisier-Médecine sciences; 2015.
26. Gaillard J.-M., Eisenring J.-J., Andreoli A., Mendlewicz J., Garrabe J., Dujarier L., Benoit G., Oules J., Entinger R., Rafaelsen O.J., Mellerup E.T., Deniker P. Confrontations psychiatriques. La psychose maniaco-dépressive. 1976. p. 1-263.
27. Dicks LMT, Hurn D, Hermanus D. Gut Bacteria and Neuropsychiatric Disorders. *Microorganisms*. 14 déc 2021;9(12):2583.
28. Lai J, Jiang J, Zhang P, Xi C, Wu L, Gao X, et al. Gut microbial clues to bipolar disorder: State-of-the-art review of current findings and future directions. *Clinical and Translational Medicine* [Internet]. août 2020 [cité 5 janv 2023];10(4). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ctm2.146>
29. Trouble de la personnalité borderline (TPB) - Troubles mentaux - Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-mentaux/troubles-de-la-personnalité>
30. Akinhanmi MO, Biernacka JM, Strakowski SM, McElroy SL, Balls Berry JE, Merikangas KR, et al. Racial disparities in bipolar disorder treatment and research: a call to action. *Bipolar Disord*. sept 2018;20(6):506-14.
31. Dakhlaoui O, Larguèche M, Elloumi H, Haffani F. Trouble unipolaire – trouble bipolaire : comparaison clinique et évolutive. *L’information psychiatrique*. 2009;Volume 85(3):267-73.
32. Les médicaments des troubles bipolaires - VIDAL [Internet]. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/trouble-bipolaire/medicaments.html>
33. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. mars 2018;20(2):97-170.
34. Stahl SM, Muntner N, Lemoine P. Le guide du prescripteur. Paris: Lavoisier-Médecine sciences; 2016.
35. Médicaments à dispensation particulière à l’officine [Internet]. [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/>

36. Effets du lithium sur le cerveau dans le trouble bipolaire : vers la confirmation d'un mécanisme d'action [Internet]. Institut Pasteur. 2019 [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/effets-du-lithium-cerveau-trouble-bipolaire-confirmation-mecanisme-action>
37. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *The Lancet*. mai 2013;381(9878):1672-82.
38. De-Paula VJ, Gattaz WF, Forlenza OV. Long-term lithium treatment increases intracellular and extracellular brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cortical and hippocampal neurons at subtherapeutic concentrations. *Bipolar Disord*. déc 2016;18(8):692-5.
39. Les psychorégulateurs [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/les-psychoregulateurs>
40. Pons F. Cours de dermatologie, toxidermies, 6ème année de pharmacie, Université de Strasbourg. 2021.
41. Haute Autorité de Santé - Trouble bipolaire & épilepsie – Les alternatives au valproate [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974166/fr/trouble-bipolaire-epilepsie-les-alternatives-au-valproate
42. Niederhoffer N. Cours sur les antipsychotiques, 4ème année de pharmacie, Université de Strasbourg. 2020.
43. Verdoux H, Le Besq I, Tournier M. Benzodiazépines et trouble bipolaire : banalisation excessive ou diabolisation injustifiée ? 2014.
44. Elloumi H, Zghal A, Zaghdoudi L, Labbene R. Trouble bipolaire de type 1 : évolution au cours de la grossesse et du post-partum. *L'information psychiatrique*. 2007;83(3):183.
45. Traitement de la maladie bipolaire [Internet]. [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/trouble-bipolaire/traitement>
46. Kemper KJ, Shannon S. CAM Therapies to Promote Healthy Moods. *Pediatr Clin North Am*. déc 2007;54(6):901-x.
47. Mirabel-Sarron C, Giachetti R. Les thérapies non-médicamenteuses dans les troubles bipolaires. *L'Encéphale*. déc 2012;38:S160-6.

48. Qu'est-ce que la psychothérapie? - Ordre des psychologues du Québec Ordre des Psychologues du Québec [Internet]. [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ordrepsy.qc.ca/qu-est-ce-qu-un-psychotherapeute->
49. Cochet B. La psychoéducation. *Le Journal des psychologues*. 2009;273(10):36-9.
50. Haute autorité de santé. La prise en charge d'un trouble bipolaire, vivre avec un trouble bipolaire, guide - affection de longue durée. 2010.
51. Herdt C. Cours d'éducation thérapeutique pour le patient, 6ème année de pharmacie, Université de Strasbourg. 2021.
52. Khazaal Y, Pomini V. Thérapies comportementales et cognitives du trouble bipolaire : actualités et perspectives. 20 sept 2006;(79). Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue-medicale-suisse-79/therapies-comportementales-et-cognitives-du-trouble-bipolaire-actualites-et-perspectives>
53. Qu'est-ce que l'acupuncture | AAQ [Internet]. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.acupuncture-quebec.com/decouvrir-acupuncture/acupuncture.html>
54. Smith CA, Armour M, Lee MS, Wang LQ, Hay PJ. Acupuncture for depression. Cochrane Common Mental Disorders Group, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 4 mars 2018 [cité 24 janv 2022];2018(3). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004046.pub4>
55. Lund I, Lundeberg T. Mechanisms of acupuncture. *Acupuncture and Related Therapies*. déc 2016;4(4):26-30.
56. Matsuura Y, Watanabe Y, Taniguchi H, Koga Y, Yasuno F, Sakai T. Acupuncture for the Treatment of Depression and Physical Symptoms in Chronic Bipolar Disorder: A Case Report. *Clin Med Insights Case Rep*. 28 oct 2020;13:1179547620967379.
57. Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. *Phytotherapy Research*. juill 2018;32(7):1147-62.
58. Sarris J, Kavanagh DJ. Kava and St. John's Wort: Current Evidence for Use in Mood and Anxiety Disorders. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. août 2009;15(8):827-36.
59. Baek JH, Nierenberg AA, Kinrys G. Clinical applications of herbal medicines for anxiety and insomnia; targeting patients with bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. août 2014;48(8):705-15.

60. Bostock E, Kirkby K, Garry M, Taylor B, Hawrelak JA. Mania Associated With Herbal Medicines, Other Than Cannabis: A Systematic Review and Quality Assessment of Case Reports. *Front Psychiatry*. 6 juill 2018;9:280.
61. Électroconvulsivothérapie (ECT) [Internet]. [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/electroconvulsivothérapie>
62. Mechri A, Zaafrane H, Khalifa MH, Toumi S, Zaafrane F, Gaha L. Pratique de l'électroconvulsivothérapie dans un hôpital universitaire Tunisien. *Pan Afr Med J*. 4 janv 2018;29:6.
63. Dr Korich A. Cours d'électroconvulsivothérapie, Université de Strasbourg. 2020.
64. Faucon M. *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale: fondements & aide à la prescription monographies, huiles essentielles, huiles végétales, hydrolats aromatiques*. Paris [S.l.]: Sang de la terre Médial; 2012.
65. Haan-Archipoff G, Hilpipre-Antonot C. Cours d'aromathérapie, 5ème année de pharmacie, Université de Strasbourg. 2020.
66. Baudoux D. *L'aromathérapie: se soigner par les huiles essentielles*. [Éd. mise à jour]. Bruxelles: Amyris; 2002.
67. Pfeiffer D. Cours sur la gestion d'un rayon de phytothérapie et d'aromathérapie à l'officine, 6ème année de pharmacie, Université de Strasbourg. 2021.
68. Franchomme P, Anton R. *La science des huiles essentielles médicinales*. 2e édition revue et augmentée. Paris: Guy Trédaniel éditeur; 2021.
69. Collin AH. Huiles essentielles par voie orale. *Le Moniteur des Pharmacies* [Internet]. 14 mai 2016; Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3128/huiles-essentielles-par-voie-orale.html>
70. Karling P, Maripuu M, Wikgren M, Adolfsson R, Norrback KF. Association between gastrointestinal symptoms and affectivity in patients with bipolar disorder. *WJG*. 2016;22(38):8540.
71. Cui J, Li M, Wei Y, Li H, He X, Yang Q, et al. Inhalation Aromatherapy via Brain-Targeted Nasal Delivery: Natural Volatiles or Essential Oils on Mood Disorders. *Front Pharmacol*. 12 avr 2022;13:860043.

72. Fung TKH, Lau BWM, Ngai SPC, Tsang HWH. Therapeutic Effect and Mechanisms of Essential Oils in Mood Disorders: Interaction between the Nervous and Respiratory Systems. *IJMS*. 3 mai 2021;22(9):4844.
73. Collin AH. Huiles essentielles par voie rectale. *Le Moniteur des Pharmacies* [Internet]. 8 déc 2016 [cité 4 avr 2022];(3155). Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3155/huiles-essentielles-par-voie-rectale.html>
74. Kong Y, Wang T, Wang R, Ma Y, Song S, Liu J, et al. Inhalation of Roman chamomile essential oil attenuates depressive-like behaviors in Wistar Kyoto rats. *Sci China Life Sci*. juin 2017;60(6):647-55.
75. Weston-Green K, Clunas H, Jimenez Naranjo C. A Review of the Potential Use of Pinene and Linalool as Terpene-Based Medicines for Brain Health: Discovering Novel Therapeutics in the Flavours and Fragrances of Cannabis. *Front Psychiatry*. 26 août 2021;12:583211.
76. Guzmán-Gutiérrez SL, Bonilla-Jaime H, Gómez-Cansino R, Reyes-Chilpa R. Linalool and β -pinene exert their antidepressant-like activity through the monoaminergic pathway. *Life Sciences*. mai 2015;128:24-9.
77. Lorigooini Z, Boroujeni SN, Sayyadi-Shahraki M, Rahimi-Madiseh M, Bijad E, Amini-khoei H. Limonene through Attenuation of Neuroinflammation and Nitrite Level Exerts Antidepressant-Like Effect on Mouse Model of Maternal Separation Stress. Rubino E, éditeur. *Behavioural Neurology*. 29 janv 2021;2021:1-8.
78. Mateus FA, Vanessa FA, Josu eacute do AR, Guilherme END, Kardil acirc ndia M de O, Andressa BL, et al. Preclinical evaluation of repeated dose toxicity and anxiolytic activity of monoterpene R - (+) limonene via inhalation. *Afr J Pharm Pharmacol*. 8 août 2016;10(29):598-603.
79. Song Y, Seo S, Lamichhane S, Seo J, Hong JT, Cha HJ, et al. Limonene has anti-anxiety activity via adenosine A2A receptor-mediated regulation of dopaminergic and GABAergic neuronal function in the striatum. *Phytomedicine*. mars 2021;83:153474.
80. d'Alessio PA, Bisson JF, Béné MC. Anti-Stress Effects of *d* -Limonene and Its Metabolite Perillyl Alcohol. *Rejuvenation Research*. avr 2014;17(2):145-9.
81. Deng XY, Xue JS, Li HY, Ma ZQ, Fu Q, Qu R, et al. Geraniol produces antidepressant-like effects in a chronic unpredictable mild stress mice model. *Physiology & Behavior*. déc 2015;152:264-71.
82. Principales familles chimiques. *Le moniteur des pharmacies*; 2019.

83. Harada H, Kashiwadani H, Kanmura Y, Kuwaki T. Linalool Odor-Induced Anxiolytic Effects in Mice. *Front Behav Neurosci.* 23 oct 2018;12:241.
84. Linck VM, da Silva AL, Figueiró M, Caramão EB, Moreno PRH, Elisabetsky E. Effects of inhaled Linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice. *Phytomedicine.* juill 2010;17(8-9):679-83.
85. Kessler A, Villmann C, Sahin-Nadeem H, Pischetsrieder M, Buettner A. GABAA receptor modulation by the volatile fractions of *Sideritis* species used as ‘Greek’ or ‘Turkish’ mountain tea: Activity of the volatile fraction of *Sideritis* on GABAA receptors. *Flavour Fragr J.* juill 2012;27(4):297-303.
86. Milanos S, Elsharif SA, Janzen D, Buettner A, Villmann C. Metabolic Products of Linalool and Modulation of GABAA Receptors. *Front Chem.* 21 juin 2017;5:46.
87. Joshee N, Dhekney SA, Parajuli P, éditeurs. *Medicinal Plants: From Farm to Pharmacy* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-31269-5>
88. de Sousa D, Silva R, Silva E, Gavioli E. Essential Oils and Their Constituents: An Alternative Source for Novel Antidepressants. *Molecules.* 3 août 2017;22(8):1290.
89. Pereira I, Severino P, Santos AC, Silva AM, Souto EB. Linalool bioactive properties and potential applicability in drug delivery systems. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* nov 2018;171:566-78.
90. Cox-Georgian D, Ramadoss N, Dona C, Basu C. Therapeutic and Medicinal Uses of Terpenes. In: Joshee N, Dhekney SA, Parajuli P, éditeurs. *Medicinal Plants* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 5 août 2022]. p. 333-59. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-31269-5_15
91. López V, Nielsen B, Solas M, Ramírez MJ, Jäger AK. Exploring Pharmacological Mechanisms of Lavender (*Lavandula angustifolia*) Essential Oil on Central Nervous System Targets. *Front Pharmacol.* 2017;8:280.
92. Association mieux prescrire, éditeur. Huile essentielle de lavande vraie et troubles anxieux ou du sommeil. *La revue Prescrire.* juill 2022;(Tome 42 N°465):485-8.

93. Wang W, Jiang Y, Cai E, Li B, Zhao Y, Zhu H, et al. L-menthol exhibits antidepressive-like effects mediated by the modification of 5-HTergic, GABAergic and DAergic systems. *Cogn Neurodyn*. avr 2019;13(2):191-200.
94. Albeshi S, albishi F, Alotaibi K, Alhussain N, Kamal A, Sultan A, et al. The effect of menthol on anxiety and related behaviors in mice. *Bahrain Medical Bulletin*. 4 déc 2020;42:274-6.
95. Kenda M, Kočevar Glavač N, Nagy M, Sollner Dolenc M. Medicinal Plants Used for Anxiety, Depression, or Stress Treatment: An Update. *Molecules*. 15 sept 2022;27(18):6021.
96. Vieira G, Cavalli J, Gonçalves ECD, Braga SFP, Ferreira RS, Santos ARS, et al. Antidepressant-Like Effect of Terpineol in an Inflammatory Model of Depression: Involvement of the Cannabinoid System and D2 Dopamine Receptor. *Biomolecules*. 20 mai 2020;10(5):792.
97. Komori T, Fujiwara R, Tanida M, Nomura J. Potential antidepressant effects of lemon odor in rats. *European Neuropsychopharmacology*. déc 1995;5(4):477-80.
98. Gurgel do Vale T, Couto Furtado E, Santos JG, Viana GSB. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown. *Phytomedicine*. janv 2002;9(8):709-14.
99. Rombolà L, Scuteri D, Watanabe C, Sakurada S, Hamamura K, Sakurada T, et al. Role of 5-HT1A Receptor in the Anxiolytic-Relaxant Effects of Bergamot Essential Oil in Rodent. *IJMS*. 9 avr 2020;21(7):2597.
100. Morrone LA, Rombolà L, Pelle C, Corasaniti MT, Zappettini S, Paudice P, et al. The essential oil of bergamot enhances the levels of amino acid neurotransmitters in the hippocampus of rat: Implication of monoterpene hydrocarbons. *Pharmacological Research*. avr 2007;55(4):255-62.
101. Ni CH, Hou WH, Kao CC, Chang ML, Yu LF, Wu CC, et al. The Anxiolytic Effect of Aromatherapy on Patients Awaiting Ambulatory Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013:1-5.
102. Han X, Gibson J, Eggett DL, Parker TL. Bergamot (*Citrus bergamia*) Essential Oil Inhalation Improves Positive Feelings in the Waiting Room of a Mental Health Treatment Center: A Pilot Study: Essential Oil Inhalation Improves Positive Feelings. *Phytother Res*. mai 2017;31(5):812-6.
103. Watanabe E, Kuchta K, Kimura M, Rauwald HW, Kamei T, Imanishi J. Effects of Bergamot (*Citrus bergamia* (Risso) Wright & Arn.) Essential Oil Aromatherapy on Mood States,

Parasympathetic Nervous System Activity, and Salivary Cortisol Levels in 41 Healthy Females. *Complement Med Res.* 2015;22(1):43-9.

104. Hashikawa-Hobara N, Otsuka A, Ishikawa R, Hashikawa N. Roman chamomile inhalation combined with clomipramine treatment improves treatment-resistant depression-like behavior in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* oct 2019;118:109263.
105. Mehrabian, MSN S, Tirgari, PhD B, Azizzadeh Forouzi, MSN M, Tajadini, PhD H, Jahani, PhD Y. Effect of Aromatherapy Massage on Depression and Anxiety of Elderly Adults: a Randomized Controlled Trial. *IJTMB.* 2 mars 2022;15(1):37-45.
106. Hao CW, Lai WS, Ho CT, Sheen LY. Antidepressant-like effect of lemon essential oil is through a modulation in the levels of norepinephrine, dopamine, and serotonin in mice: Use of the tail suspension test. *Journal of Functional Foods.* janv 2013;5(1):370-9.
107. Komiya M, Takeuchi T, Harada E. Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5-HT and DA activities in mice. *Behavioural Brain Research.* sept 2006;172(2):240-9.
108. Kerr D, Hegg M, Mohebbi M. Effects of diffused essential oils for reducing stress and improving mood for clinical nurses: An interventional time series study. *Nursing Forum.* avr 2021;56(2):305-12.
109. Ceccarelli I, Lariviere WR, Fiorenzani P, Sacerdote P, Aloisi AM. Effects of long-term exposure of lemon essential oil odor on behavioral, hormonal and neuronal parameters in male and female rats. *Brain Research.* mars 2004;1001(1-2):78-86.
110. Okano S, Honda Y, Kodama T, Kimura M. The Effects of Frankincense Essential Oil on Stress in Rats. *J Oleo Sci.* 2019;68(10):1003-9.
111. Sánchez-Vidaña DI, Po KKT, Fung TKH, Chow JKW, Lau WKW, So PK, et al. Lavender essential oil ameliorates depression-like behavior and increases neurogenesis and dendritic complexity in rats. *Neuroscience Letters.* mai 2019;701:180-92.
112. Friedland K, Silani G, Schuwald A, Stockburger C, Koch E, Nöldner M, et al. Neurotrophic Properties of Silexan, an Essential Oil from the Flowers of Lavender-Preclinical Evidence for Antidepressant-Like Properties. *Pharmacopsychiatry.* janv 2021;54(01):37-46.
113. Koulivand PH, Khaleghi Ghadiri M, Gorji A. Lavender and the Nervous System. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2013;2013:1-10.

114. Kim M, Nam ES, Lee Y, Kang HJ. Effects of Lavender on Anxiety, Depression, and Physiological Parameters: Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Nursing Research*. déc 2021;15(5):279-90.
115. de Sousa D, Hocayen P, Andrade L, Andreatini R. A Systematic Review of the Anxiolytic-Like Effects of Essential Oils in Animal Models. *Molecules*. 14 oct 2015;20(10):18620-60.
116. Dunn C, Sleep J, Collett D. Sensing an improvement: an experimental study to evaluate the use of aromatherapy, massage and periods of rest in an intensive care unit. *Journal of Advanced Nursing*. janv 1995;21(1):34-40.
117. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz HP, Möller HJ, Dienel A, et al. Silexan, an orally administered *Lavandula* oil preparation, is effective in the treatment of ‘subsyndromal’ anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled trial: *International Clinical Psychopharmacology*. sept 2010;25(5):277-87.
118. Kasper S, Anghelescu I, Dienel A. Efficacy of orally administered Silexan in patients with anxiety-related restlessness and disturbed sleep – A randomized, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*. nov 2015;25(11):1960-7.
119. Cavanagh HMA, Wilkinson JM. Biological activities of Lavender essential oil. *Phytother Res*. juin 2002;16(4):301-8.
120. Chen YJ, Cheng F, Shih Y, Chang TM, Wang MF, Lan SS. Inhalation of Neroli Essential Oil and Its Anxiolytic Effects. *Journal of Complementary and Integrative Medicine* [Internet]. 20 janv 2008 [cité 7 oct 2022];5(1). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.2202/1553-3840.1143/html>
121. Hasheminia D, Kalantar Motamedi MR, Karimi Ahmadabadi F, Hashemzahi H, Haghghat A. Can Ambient Orange Fragrance Reduce Patient Anxiety During Surgical Removal of Impacted Mandibular Third Molars? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. sept 2014;72(9):1671-6.
122. Pimenta FCF, Alves MF, Pimenta MBF, Melo SAL, Almeida AAF de, Leite JR, et al. Anxiolytic Effect of *Citrus aurantium* L. on Patients with Chronic Myeloid Leukemia: ANXIOLYTIC EFFECT OF *CITRUS AURANTIUM* L. *Phytother Res*. avr 2016;30(4):613-7.
123. Namazi M, Amir Ali Akbari S, Mojab F, Talebi A, Alavi Majd H, Jannesari S. Aromatherapy With *Citrus Aurantium* Oil and Anxiety During the First Stage of Labor. *Iran Red Crescent Med J* [Internet]. 5 juin 2014 [cité 18 janv 2023];16(6). Disponible sur: <https://archive.ircmj.com/article/16/6/16330-pdf.pdf>

124. Mannucci C, Calapai F, Cardia L, Inferrera G, D’Arena G, Di Pietro M, et al. Clinical Pharmacology of *Citrus aurantium* and *Citrus sinensis* for the Treatment of Anxiety. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2 déc 2018;2018:1-18.
125. Zhang LL, Yang ZY, Fan G, Ren JN, Yin KJ, Pan SY. Antidepressant-like Effect of *Citrus sinensis* (L.) Osbeck Essential Oil and Its Main Component Limonene on Mice. J Agric Food Chem. 18 déc 2019;67(50):13817-28.
126. Goes TC, Antunes FD, Alves PB, Teixeira-Silva F. Effect of Sweet Orange Aroma on Experimental Anxiety in Humans. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. août 2012;18(8):798-804.
127. Rashidi-Fakari F, Tabatabaeichehr M, Mortazavi H. The effect of aromatherapy by essential oil of orange on anxiety during labor: A randomized clinical trial. Iranian J Nursing Midwifery Res. 2015;20(6):661.
128. Villareal MO, Ikeya A, Sasaki K, Arfa AB, Neffati M, Isoda H. Anti-stress and neuronal cell differentiation induction effects of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil. BMC Complement Altern Med. déc 2017;17(1):549.
129. Sayorwan W. Effects of Inhaled Rosemary Oil on Subjective Feelings and Activities of the Nervous System. Sci Pharm. 2013;81(2):531-42.
130. Seol GH, Shim HS, Kim PJ, Moon HK, Lee KH, Shim I, et al. Antidepressant-like effect of *Salvia sclarea* is explained by modulation of dopamine activities in rats. Journal of Ethnopharmacology. juill 2010;130(1):187-90.
131. Melis MR, Sanna F, Argiolas A. Dopamine, Erectile Function and Male Sexual Behavior from the Past to the Present: A Review. Brain Sciences. 24 juin 2022;12(7):826.
132. Ågmo A, Laan E. Sexual incentive motivation, sexual behavior, and general arousal: Do rats and humans tell the same story? Neuroscience & Biobehavioral Reviews. avr 2022;135:104595.
133. Lee KB, Cho E, Kang YS. Changes in 5-hydroxytryptamine and Cortisol Plasma Levels in Menopausal Women After Inhalation of Clary Sage Oil: 5-HT AND CORTISOL PLASMA LEVEL IN MENOPAUSAL WOMEN. Phytother Res. nov 2014;28(11):1599-605.
134. Seol GH, Lee YH, Kang P, You JH, Park M, Min SS. Randomized Controlled Trial for *Salvia sclarea* or *Lavandula angustifolia* : Differential Effects on Blood Pressure in Female Patients with

Urinary Incontinence Undergoing Urodynamic Examination. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. juill 2013;19(7):664-70.

135. Zhang N, Zhang L, Feng L, Yao L. The anxiolytic effect of essential oil of *Cananga odorata* exposure on mice and determination of its major active constituents. *Phytomedicine*. déc 2016;23(14):1727-34.
136. Hongratanaworakit T, Buchbauer G. Relaxing effect of ylang ylang oil on humans after transdermal absorption. *Phytother Res*. sept 2006;20(9):758-63.
137. Hongratanaworakit T, Buchbauer G. Evaluation of the Harmonizing Effect of Ylang-Ylang Oil on Humans after Inhalation. *Planta med*. juill 2004;70(7):632-6.
138. Costa CAR de A, Kohn DO, de Lima VM, Gargano AC, Flório JC, Costa M. The GABAergic system contributes to the anxiolytic-like effect of essential oil from *Cymbopogon citratus* (lemongrass). *Journal of Ethnopharmacology*. sept 2011;137(1):828-36.
139. Goes TC, Ursulino FRC, Almeida-Souza TH, Alves PB, Teixeira-Silva F. Effect of Lemongrass Aroma on Experimental Anxiety in Humans. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. déc 2015;21(12):766-73.
140. Chen CJ, Tseng YH, Chu FH, Wen TY, Cheng WW, Chen YT, et al. Neuropharmacological activities of fruit essential oil from *Litsea cubeba* Persoon. *J Wood Sci*. déc 2012;58(6):538-43.
141. Chaiyasut C, Sivamaruthi BS, Wongwan J, Thiwan K, Rungseevijitprapa W, Klunklin A, et al. Effects of *Litsea cubeba* (Lour.) Persoon Essential Oil Aromatherapy on Mood States and Salivary Cortisol Levels in Healthy Volunteers. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 26 juill 2020;2020:1-8.
142. Ghazizadeh J, Sadigh-Eteghad S, Marx W, Fakhari A, Hamedeyazdan S, Torbati M, et al. The effects of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) on depression and anxiety in clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy Research*. déc 2021;35(12):6690-705.
143. Haybar H, Javid AZ, Haghhighizadeh MH, Valizadeh E, Mohaghegh SM, Mohammadzadeh A. The effects of *Melissa officinalis* supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. *Clinical Nutrition ESPEN*. août 2018;26:47-52.
144. Veiskaramian A, Gholami M, Yarahmadi S, Amanolahi Baharvand P, Birjandi M. Effect of aromatherapy with *Melissa* essential oil on stress and hemodynamic parameters in acute coronary

- syndrome patients: A clinical trial in the emergency department. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. août 2021;44:101436.
145. Bruneton J, Poupon E. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. 5e éd. Paris: Lavoisier Tec & doc; 2016.
146. Sánchez-Vidaña DI, Ngai SPC, He W, Chow JKW, Lau BWM, Tsang HWH. The Effectiveness of Aromatherapy for Depressive Symptoms: A Systematic Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017;2017:1-21.
147. Sick E. *Cours Interactions médicamenteuses, 4ème année de pharmacie, Université de Strasbourg*. 2019.
148. ANTON R, BOUTEFNOUCHET S, CHEVALLIER V, FAUCON M, GOMMEZ-MAZANGUE G, KHIARI I, et al. *Aromathérapie scientifique : préconisations pour la clinique, l'enseignement et la recherche*. 2018.
149. Tisserand R, Young R. *Essential oil safety: a guide for health care professionals*. Second edition. Edinburgh: Elsevier Ltd; 2013.
150. Ji WW, Li RP, Li M, Wang SY, Zhang X, Niu XX, et al. Antidepressant-like effect of essential oil of *Perilla frutescens* in a chronic, unpredictable, mild stress-induced depression model mice. *Chinese Journal of Natural Medicines*. oct 2014;12(10):753-9.
151. Yi LT, Li J, Geng D, Liu BB, Fu Y, Tu JQ, et al. Essential oil of *Perilla frutescens*-induced change in hippocampal expression of brain-derived neurotrophic factor in chronic unpredictable mild stress in mice. *Journal of Ethnopharmacology*. mai 2013;147(1):245-53.
152. Chumpitazi BP, Kearns GL, Shulman RJ. Review article: the physiological effects and safety of peppermint oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. mars 2018;47(6):738-52.
153. Can A, Dao DT, Arad M, Terrillion CE, Piantadosi SC, Gould TD. The Mouse Forced Swim Test. *JoVE*. 11 déc 2011;(58):3638.
154. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*. avr 1977;266(5604):730-2.
155. Komada M, Takao K, Miyakawa T. Elevated Plus Maze for Mice. *JoVE*. 22 déc 2008;(22):1088.
156. Takao K, Miyakawa T. Light/dark Transition Test for Mice. *JoVE*. 13 nov 2006;(1):104.

157. Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The Open Field Test for Measuring Locomotor Activity and Anxiety-Like Behavior. In: Guest PC, éditeur. Pre-Clinical Models [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2019 [cité 16 sept 2022]. p. 99-103. (Methods in Molecular Biology; vol. 1916). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-8994-2_9
158. Can A, Dao DT, Terrillion CE, Piantadosi SC, Bhat S, Gould TD. The Tail Suspension Test. *JoVE*. 13 déc 2011;(58):3769.
159. Liu MY, Yin CY, Zhu LJ, Zhu XH, Xu C, Luo CX, et al. Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice. *Nat Protoc*. juill 2018;13(7):1686-98.
160. Thompson E. Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A). *OCCMED*. oct 2015;65(7):601-601.
161. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*. mai 1989;28(2):193-213.

Annexe 1 : Index de Sachs

ÉVALUATION EN 5 DIMENSIONS COTEES DE 0 A 20 POUR UN INDEX DE BIPOLARITE VARIANT DE 0 A 100. D'APRES GARY SACHS (2004)

1- Caractéristiques de l'épisode (sur 20)	
20	Épisode documenté maniaque aigu ou mixte avec prédominance de l'euphorie, d'idées grandioses ou d'expansivité excessive, sans notion de cause médicale générale ou de cause étiologique secondaire
15	Épisode aigu et franc de type mixte, ou manie irritable ou dysphorique, sans notion de cause médicale générale ou de cause étiologique secondaire
10	Hypomanie ou cyclothymie franches sans cause médicale générale ou cause étiologique secondaire
10	Manie secondaire à l'utilisation d'antidépresseur
5	Hypomanie franche secondaire à l'utilisation d'antidépresseur
5	Épisodes caractéristiques d'hypomanie mais dont les symptômes, la durée ou l'intensité sont atténués par rapport à un épisode franc d'hypomanie ou de cyclothymie
5	Épisode dépressif unique avec manifestations psychotiques ou signes atypiques : hypersomnie, hyperphagie, impression de jambes lourdes
5	Dépression du post-partum
2	Dépression unipolaire typique et récurrente
2	Histoire de manifestations psychotiques (délires, hallucinations, fabulations, pensée magique...)
0	Absence d'excitation, de dépression récurrente et de psychose
	TOTAL /20
2- Âge de début [premier épisode ou syndrome] (sur 20)	
20	15 à 19 ans
15	Avant 15 et entre 20 et 30
10	30 à 45
5	Après 45
0	Absence de troubles de l'humeur (pas d'épisode, cyclothymie, dysthymie, trouble bipolaire)
	TOTAL/20
3- Évolution, troubles associés (sur 20)	

20	Intervalle libre entre épisodes maniaques de très bonne qualité (récupération complète)
15	Intervalle libre entre épisodes hypomaniaques de très bonne qualité (récupération complète)
15	Intervalle libre entre épisodes maniaques de qualité moyenne (récupération partielle)
10	Abus de substance
10	Manifestations psychotiques durant les épisodes aigus
10	Antécédents judiciaires en rapport avec un épisode maniaque
5	Dépression récurrente avec trois épisodes ou plus de dépression majeure
5	Hypomanies récurrentes et intervalle libre de qualité moyenne (récupération partielle)
5	Mauvaise observance du traitement
5	Personnalité borderline, troubles anxieux, troubles des conduites alimentaires, hyperactivité avec déficit de l'attention
5	Comportements à risque qui posent un problème pour le patient, la famille et les amis
5	Aggravation des troubles de l'humeur au cours du cycle menstruel
2	Personnalité hyperthymique (mais sans manie ou dépression)
2	3 mariages ou plus incluant des remariages avec la même personne
2	A commencé un nouveau travail dans les deux dernières années ou plus et en a changé moins d'un an après
2	A plus de deux diplômes d'études supérieures
0	Aucune de ces manifestations
	TOTAL/20
4- Réponse au traitement (sur 20)	
20	Stabilisation avec 4 semaines de traitement par un régulateur de l'humeur
15	Stabilisation après 12 semaines de traitement par un thymorégulateur ou rechute dans les 12 semaines qui suivent l'arrêt d'un thymorégulateur
15	Virage vers une manie aiguë ou mixte dans les 12 semaines qui suivent le début d'un traitement par antidépresseur ou l'augmentation de sa posologie
10	Aggravation d'un état dysphorique ou mixte durant un traitement par antidépresseur
10	Réponse partielle après 12 semaines de traitement par un ou deux thymorégulateurs
10	Cycle rapide induit ou aggravé par un antidépresseur
5	Résistance à un traitement par 3 antidépresseurs ou plus

5	Virage maniaque ou hypomaniaque après un arrêt brutal d'un traitement antidépresseur
2	Réponse pratiquement complète (en 1 semaine ou moins) à un traitement antidépresseur
0	Aucun de ces éléments ou aucun traitement
	TOTAL /20
5- Histoire familiale (sur 20)	
20	Au moins 1 parent du 1 ^{er} degré ayant un trouble bipolaire documenté
15	Un parent de second degré ayant un trouble bipolaire documenté
15	Un parent du 1 ^{er} degré ayant un trouble unipolaire documenté <i>et</i> un comportement suggérant un trouble bipolaire
10	Un parent du 1 ^{er} degré ayant un trouble unipolaire documenté ou un trouble schizo-affectif
10	Un parent de second degré ayant un trouble unipolaire documenté <i>et</i> un comportement suggérant un trouble bipolaire
5	Un parent du 1 ^{er} degré avec histoire documentée de dépendance à des toxiques
5	Un parent du 1 ^{er} degré avec trouble bipolaire possible
2	Un parent du 1 ^{er} degré avec trouble unipolaire possible
2	Un parent du 1 ^{er} degré avec anxiété, trouble alimentaire, déficit de l'attention et hyperactivité possibles
0	Aucun de ces éléments ou aucun antécédent psychiatrique familial
	TOTAL/20
	TOTAL /100

Annexe 2 : Résumé personnel des tests utilisés lors d'études animales

Test de nage forcée (mesure du temps d'immobilité) – FST

Le FST est un test utilisé en recherche pré-clinique. Celui-ci analyse l'efficacité de médicaments ainsi que de potentiels candidats antidépresseurs. Pour cela, les rongeurs sont placés dans un réservoir cylindrique en plexiglas rempli d'eau pendant six minutes. Le niveau d'eau doit permettre à chaque animal de ne pas toucher le fond du réservoir avec leur pattes et leur queue, ni de s'échapper.

Pendant toute la durée du test, une caméra vidéo enregistre le comportement des rongeurs afin de les analyser sur ordinateur. Afin de ne pas modifier le comportement des animaux, des séparateurs sont mis entre ces derniers. Des générateurs de bruit blanc sont également placés dans la salle de test afin qu'ils n'entendent pas de bruits extérieurs.

D'après Porsolt R., si les rongeurs essaient de s'échapper et cessent leur activité quand ils voient que c'est impossible alors ceci est considéré comme un signe de désespoir, symptôme retrouvé dans la dépression.

Après les six minutes de test, le temps d'immobilité du rongeur est mesuré. Celui-ci est obtenu en soustrayant le temps de mobilité au temps total de mesure. La mobilité est définie comme « tout autre mouvement que ceux nécessaires pour équilibrer le corps et garder la tête hors de l'eau » [153] [154].

Test du labyrinthe surélevé (elevated plus maze) – EPM

Tout comme le FST, l'EPM est un test utilisé en recherche pré-clinique. Il analyse le comportement d'exploration spontanée dans de nouveaux environnements, détermine quel gène peut être impliqué et mesure divers indices d'anxiété.

L'appareil utilisé est en plastique, en forme de + et comprend deux bras ouverts et deux bras fermés. Ce dernier est placé dans un réservoir circulaire vide à 50 cm du sol pour éviter toutes chutes. Avant de placer les souris sur l'appareil, elles sont soumises à une période d'acclimatation. Le lendemain elles sont placées sur l'appareil avec la tête dirigée vers un bras fermé puis elles se déplacent pendant dix minutes. Le test est enregistré et relié à un ordinateur afin de faire des analyses.

Les comportements anxieux mesurés sont le nombre d'entrées dans les bras ouverts d'un appareil, le temps passé et le pourcentage d'entrées dans ces bras.

Les anxiolytiques augmentent le nombre d'entrées dans les bras ouverts et le temps passé dans ces derniers. Au contraire les médicaments anxiogènes diminuent ces caractères [155].

Test de transition lumière/obscurité

Il s'agit d'un test mesurant le comportement anxieux des souris et déterminant le phénotypage d'un ou de gènes impliqués dans ce comportement.

Le matériel utilisé est une cage avec deux chambres distinctes : une sombre et une très éclairée. Ces zones sont séparées par une porte. Le test est basé sur l'aversion des souris pour les zones très éclairées. Ce dernier est sensible aux anxiolytiques.

Les lumières sont allumées pendant 12h et les tests comportementaux sont réalisés entre 9h et 18h. Avant d'effectuer le test, il y a un moment d'acclimatation à l'environnement pendant trente minutes puis les souris sont placées dans la zone sombre et la porte de la zone éclairée s'ouvre après 3 secondes de détection. Celle-ci reste ouverte pendant dix minutes et les souris se déplacent librement entre les deux chambres.

Une caméra enregistre les comportements en mesurant la distance parcourue entre chaque chambre, le nombre total de transitions, le temps passé dans chaque pièce ainsi que la latence pour entrer dans la chambre lumineuse.

Les indices d'anxiété de l'espace lumineux sont le nombre d'entrées dans la chambre lumineuse et le temps passé dans celle-ci [156].

Test en champ ouvert (open field) – OFT

Cette expérimentation évalue la locomotion des rongeurs avec des tâches de toilettage et d'éducation ainsi que la santé générale et le comportement anxieux.

Une caméra vidéo reliée à un ordinateur est utilisée pour mesurer les mouvements de l'animal dans les zones périphériques et centrales d'une boîte en chlorure de polyvinyle. Après une période d'acclimatation de sept jours et une période d'une heure avant l'essai, les souris sont placées sur la zone centrale de la boîte. Les souris explorent le milieu pendant quinze minutes.

Celles qui passent plus de temps dans la zone centrale et ouverte de la boîte sont moins anxieuses. Au contraire celles qui le sont se déplacent plus vers la périphérie en présentant une thigmotaxie¹². Si celles-ci sont stressées leur activité et leur comportement stéréotypé (mouvements répétitifs, invariants et sans but) augmentent [157].

Test de suspension de la queue

Cet essai permet l'analyse de nouveaux médicaments antidépresseurs et l'évaluation de comportements liés à la dépression.

¹² « tendance qu'ont des animaux, lorsqu'ils sont placés dans un open-field lors d'une expérience, à demeurer à proximité des parois » [157].

Les souris sont placées dans une boîte de suspension avec quatre compartiments rectangulaires de manière à ce que les souris ne puissent pas se voir ni entrer en contact.

Elles sont suspendues par la queue avec du ruban adhésif. L'effet antidépresseur est décrit quand il y a une réduction du temps d'immobilité c'est-à-dire lorsqu'elles essayent de s'échapper. Le test dure six minutes et est enregistré à l'aide d'une caméra vidéo. Un générateur de bruit blanc est mis en route juste avant l'expérimentation de façon à ne pas fausser les comportements [158].

Test de préférence au saccharose – SPT

Des rongeurs sont soumis à un test se déroulant dans un appareil comprenant 10 chambres. Dans chacune des chambres il y a une souris et deux bouteilles : l'une avec du saccharose et de l'eau et l'autre uniquement avec de l'eau.

Les animaux en bonne santé sélectionnent préférentiellement les aliments sucrés et boivent des solutions sucrées plutôt que de l'eau ordinaire. En revanche, quand ils présentent une dépression basée sur le stress, ils ne boivent plus d'eau sucrée et présentent une diminution du rapport de préférence gustative pour le saccharose.

Le choix entre les deux bouteilles va mesurer l'apport préféré en nutriments et ainsi définir si le rongeur présente de l'anhédonie ou non. Ce symptôme est clé dans la dépression. Le comportement de l'animal est enregistré via une vidéo. Les résultats se calculent par la formule : $\text{préférence} = \frac{\text{apport en saccharose}}{\text{apport total}} \times 100 \%$. L'apport total est la somme des valeurs de l'apport en saccharose et l'apport en eau ordinaire [159].

Annexe 3 : « Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse » [114]

First author (Year), Country	Study design	Subjects /Sample size R=E:C; A=E:C	Intervention	Compar-ator	Outcome (instrument)	Session (time/ session)
Alemdar (2019) Turkey	RCT	Children requiring blood tests (5 to 10 years old)/ R=42:44; A=39:39	Inhalation (1 drop of lavender oil + 20mL water)	No intervention	Fear associated with phlebotomy : salivary cortisol	1 session (10 min)
Ayik (2018) Turkey	RCT	Patients undergoing colorectal surgery/ R=49:47; A=40:40	Back massage using 5% lavender oil	Standard care	Anxiety (SSAI)	2 sessions (10 min)
Bagheri-Nesami (2017) Iran	RCT	Haemodialysis patients/ R=38:38; A=35:37	Inhalation (3 drops of 5% lavender oil infused in a cotton ball)	Routine care	1) Anxiety (HADS-A) 2) Depression (HADS-D)	3 sessions (10 min)
Bahrami (2017) Iran	RCT	Older women (≥60 yrs) with acute coronary syndrome/ R=45:45; A=45:45	Foot massage (reflexology) with lavender	Routine care	1) Anxiety (HADS-A) 2) Depression (HADS-D) 3) Vital signs	1 session (time not specified)
Bakhsha (2014) Iran	RCT	Patients undergoing diagnostic curettage/ R=50:50; A=50:50	Shortly massaged nose with lavender oil and inhaled	Inhaled 0.1% lemon juice	Anxiety (SSAI)	1 session (60sec)
Bekhradi (2016) Iran	RCT	Female students/ R=65:47; A=61:42	Inhalation : 5-6 drops of lavender oil on a cotton ball at a 5cm distance	No intervention	Spielberger's test anxiety scale	7 sessions (5min)
Chen (2015), Taiwan	RCT	Postnatal women with poor sleep quality/ R=40:40; A=38:38	Smelling and drinking a cup of lavender tea 1hr before bedtime	Regular postpartum care	Depression (Edinburgh Postnatal Depression Scale)	14 sessions (10-15 min)
Cruz (2011), Republic of Korea	RCT	Healthy university students performing a test of sport skill 'dart throwing' R=39:35; A=39:35	Inhalation	No intervention	Anxiety (SSAI)	1 session (2 min)
Effati (2015), Iran	RCT, double blind	Pregnant women at 25~28 wks gestation R=47:47; A=47:44	Rubbing 2g of 1.5% lavender cream on legs 1.5hr before bedtime	Placebo cream	1) Anxiety, depression (DASS-21)	56 sessions (1.5hr)
Eslami (2018), Iran	RCT	Patients undergoing laparoscopic cholecystectomy/ R=30:30; A=30:30	Inhalation of lavender oil	Placebo (odorless oil)	Anxiety (SSAI)	1 session (20min)
Franco (2016) USA	RCT	Female patients undergoing breast surgery R=47:48; A=47:45	Inhalation:2 drops of 2% lavender oil applied inside of plastic oxygen mask	Inhalation:2 drops of unscented oil applied inside of plastic oxygen mask	1) STAI-S 2) Blood pressure, heart rate	1 session (10min)
Hasanzadeh (2016) Iran	RCT	Cardiac surgery patients undergoing chest tube removal/ R=20:20; A=20:20	Inhalation of lavender oil (1-2 drops of lavender poured on cotton)	No intervention	Anxiety (SSAI)	1 session (20min)
Hosseini (2016) Iran	Single blind RCT	Patients for open heart surgery R=45:45; A=45:45	Inhalation : 2 drops of lavender essence in a gauze	Inhaled 2 drops of distilled water in a gauze	1) STAI 2) Serum cortisol	1 session (20min)
Kalayasiri (2018), Thailand	RCT, double blind	Males diagnosed with inhalant dependence/ R=34:34; A=34:34	Inhalation (rolled on at the right palm 0.67% lavender, rub palms together and inhaled)	Synthetic perfume of lavender flavor without lavender oil	1) Anxiety (VAS) 2) Vital signs	1 session (15 sec)
Kamalifard (2017), Iran	RCT, triple blind	Menopausal women/ R=52:52; A=52:52	Taking capsules containing 500mg lavender flower powder	Placebo capsules containing starch	Depression (BDI)	56 days (2 capsules)
Karadag (2015),	RCT	Patients with coronary artery disease	Inhalation (two drops of lavender essential oil to a 2	No intervention	Anxiety (BAI)	15 Sessions

Turkey		hospitalized in coronary ICU/ R=30:30; A=30:30	× 2 cm cotton gauze, daily before bedtime)			(20min)
Karaman (2016), Turkey	RCT, single blind	Patients undergoing peripheral venous cannulation before surgery/ R=53:53, A=51:50	Inhalation (2drops of 1% lavender oil on a gauze pad for 5min)	Placebo (pure water on a gauze pad)	Anxiety (VAS)	1 session (5min)
Kasper (2010), Germany	RCT, double blind	Patients with anxiety disorder/ R=107:109; A=104:108	Silexan 80mg	Placebo	Anxiety (HAMA)	70 days (1 capsule)
Kasper (2014), Germany	RCT, double blind	Adults with GAD/ R=135:136/ A=135:135	Silexan 80mg	Placebo	1) Anxiety (HAMA) 2) Depression (HAMD)	70 days (1 capsule)
Kasper (2015), Germany	RCT, double blind	Patients with subthreshold anxiety disorder/ R=86:84; A=86:84	Administered (swallowed) 80mg silexan (1capsule) a day	Placebo	Anxiety (Zung Self-Rating Scale)	70 days (1 capsule)
Kasper (2016), Germany	RCT, double blind	Adult out-patients with Mixed anxiety and depressive disorder/ R=160:158; A=159:156	Silexan 80mg	Placebo	1) Anxiety (HAMA) 2) Depression (MADRS)	70 days (1 capsule)
Kianpour (2016), Iran	RCT	Women after delivery/ R=70:70; A=70:70	Inhalation (3drops of lavender essential oil on the palm, rubbed 3 times a day)	Routine care	Anxiety, depression (DASS-21)	90 sessions (time not specified)
Kritsidima (2010), Greece	RCT, single blind	Adults for dental treatment R=170:170; A=170:170	Inhalation	Placebo	1) State anxiety (STAI-6) 2) Dental anxiety (MDAS)	1 session (time not specified)
Lee (2017), Taiwan	RCT	Patients undergoing Mechanical ventilation in ICU/ R=52:52; A=47:44	Massage (2% lavender oil back massage for 5min and rest for 25min)	Rest for 30min	1) Anxiety (VAS, C-STAI) 2) Vital signs	1 session (5min massage + 25min rest)
Mirbastegan (2016), Iran	RCT, single blind	Patients with myocardial infarction in CCU/ R=30:30; A=30:30	Inhaled 3 drops of lavender poured on a handkerchief	Inhaled sterile water	1) Anxiety (STAI) 2) Vital signs	9 sessions (20-30min)
Najafi (2014), Iran	RCT	Patients with myocardial infarction/ R=35:35; A=33:35	Inhaled 3drops of lavender on a Kleenex for 20min twice a day for two subsequent days	Routine care without aromatherapy	Anxiety (STAI)	4 sessions (20min)
Nikfarjam (2013), Iran	RCT	Patients with major depression/ R=40:40; A=40:40	Ingested 2 cups of infusion of 5g dried lavender + Citalopram 20g	Citalopram 20g	Depression (HAMD)	16 Sessions (time not specified)
Rajai (2016), Iran	RCT	Patients undergoing coronary artery bypass graft surgery/ R=30:30; A=30:30	Inhalation (2drops of lavender oil on a cotton piece on the morning of the surgery)	No intervention (inhaled room air)	1) Anxiety, stress (DASS-21) 2) Vital signs	1 session (20min)
Seifi (2014), Iran	RCT, double blind	Patients undergoing coronary artery bypass graft surgery/ R=35:35; A=30:30	Inhalation (2drops of 2% lavender essential oil via an absorbable patch connected inside an oxygen mask)	Placebo (2 drops of distilled water)	1) Anxiety (STAI) 2) Vital signs	2 session (20min)
Sentürk (2018), Turkey	RCT	Hemodialysis patients/ R=22:19; A=17:17	Inhalation 2drops of lavender oil on to the cotton 30min before going to bed	No intervention	Anxiety (HAMA)	7 sessions (time not specified)
Seol (2012), Republic of Korea	RCT, double blind	Female patients with urinary incontinence undergoing urodynamic examination/ R=15:15; A=12:10	1 single-dose inhalation of 5% lavender oil during urodynamic examination	Inhaled almond oil	1) Vital signs 2) Salivary cortisol	1 session (60min)
Seyyed-Rasooli (2016), Iran	RCT, single blind	Patients with 2 nd degree burns <20%/ R=30:30; A=30:30	Massage using a blend of 3drops lavender and 15mL almond oil	No intervention	Anxiety (STAI)	1session (30min)
Tugut (2017), Turkey	RCT	Women who were admitted to the gynecology and obstetrics outpatient clinic/ R=78:78; A=78:78	Inhalation (10% lavender oil with lamp)	No intervention	Anxiety (VAS)	1 session (10-15min)

Uzuncakmak (2018), Turkey	RCT	Students with PMS experiences/ R=45:45; A=40:37	Steam inhalation (3drops of lavender oil into 200mL hot water)	No intervention	PMS subscale (Anxiety, depressive affect, depressive thought)	5 sessions (time not specified)
Yang (2016), Taiwan	RCT	Individuals with dementia in long-term care facilities/ R=30:29; A=27:29	Massage	No intervention	Depression (CSDD-C)	8 session (30min)
Yayla (2017), Turkey	RCT	Patients undergoing needle insertion into an Implantable venous port catheter R=41:41; A=41:41	Inhaled 3drops of lavender oil on a cotton swab for 3 min before needle insertion	No intervention	Anxiety (STAI)	1 session (3min)
Zabirunnisa, (2014), India	RCT	Patients visiting the dental clinic/ R=332:347; A=287:310	Inhalation (candle warmers with essential oil diluted (1:1) with water)	Placebo (candle warmer with normal water)	Anxiety (MADS)	1 session (15min)
Ziyacifard (2017), Iran	RCT, double blind	Patients hospitalized for coronary angiography/ R=40:40; A=40:40	Inhalation (a piece of cotton saturated with 5 drops of lavender oil at 5cm from the nose)	Placebo (distilled water on a piece of cotton)	Vital signs	1 session (5min)

Note. A = analyzed; BAI = Beck Anxiety Inventory; BDI = Beck Depression Inventory; C = control group; CSDD-C = Cornell Scale for Depression in Dementia–Chinese version; DASS = Depression Anxiety Stress Scale; E =experimental group; GAD = Generalized Anxiety Disorder; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HAMA = Hamilton Anxiety Scale; HAMD = Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS = Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; MDAS = Modified Dental Anxiety Scale; PMS = Premenstrual Syndrome; R = randomized; RCT = randomized controlled trial; SSAI = Spielberger State Anxiety Inventory; STAI = State Trait Anxiety Inventory; VAS = Visual Analogue Scale” [114].

Annexe 4 : Résumé personnel des échelles et questionnaires utilisés en clinique

The Depression, Anxiety and Stress Scale - DASS-21 (d'après Gomez F.)

Cette échelle permet l'auto-évaluation d'états émotionnels (dépression, anxiété et stress) au cours de la semaine passée. Elle se regroupe en 21 items divisés en 3 sous catégories : 7 items pour de la dépression, 7 pour de l'anxiété et 7 pour du stress. Les participants évaluent leur ressenti en encerclant des nombres allant de 0 à 3 pour chaque item : ceci « ne s'applique pas du tout à moi » à cela « s'applique beaucoup à moi ou la plupart du temps ». Cela permet ensuite pour chaque score d'attribuer un état émotionnel. Les seuls résultats du questionnaire ne suffisent pas à poser le diagnostic de dépression, d'anxiété ou de stress.

Tableau 3 : Scores du DASS-21

	Depression	Anxiety	Stress
Normal	0 - 4	0 - 3	0 - 7
Mild	5 - 6	4 - 5	8 - 9
Moderate	7 - 10	6 - 7	10 - 12
Severe	11 - 13	8 - 9	13 - 16
Extremely Severe	14 +	10 +	17 +

The Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS (selon la Haute Autorité de Santé)

L'échelle comprend 14 items divisés en 2 sous catégories : 7 pour la dépression et 7 pour de l'anxiété. Comme le DASS-21, les participants s'auto-évaluent de 0 à 3 pour chaque item et le résultat final correspond à l'addition des scores d'anxiété et de dépression individuellement. Un score > 11 est considéré comme une « symptomatologie certaine ». En deçà, il y a une absence de symptomatologie.

Echelle d'appréciation de l'anxiété d'Hamilton – Hamilton Anxiety

L'HAMA est une échelle basée sur 14 items notés de 0 (symptômes anxieux absents) à 4 (symptômes anxieux présents). Ces derniers mesurent la sévérité de symptômes anxieux. Un score total <17/56 est considéré comme ayant une anxiété « légère », et entre 25/56 et 30/56 il s'agit d'une anxiété dite « modérée » à « sévère » [160].

The Pittsburgh Sleep Quality Index- PSQI

Le PSQI est un questionnaire regroupant 7 composantes traitant de différentes caractéristiques concernant le temps d'endormissement, la qualité et la durée du sommeil. Le score global de cet index va de 0 (aucune difficulté concernant la qualité du sommeil) à 21 points (difficulté majeure) [161].

Annexe 5 : Enquête anonyme sur les troubles bipolaires et les huiles essentielles

Bonjour à tous,

Dans le cadre de ma thèse de fin d'études de pharmacie je réalise une enquête sur l'utilisation des huiles essentielles dans la prise en charge des troubles bipolaires.

Ce questionnaire s'adresse aux personnes touchées par un trouble bipolaire ainsi qu'aux professionnels de santé côtoyant celles-ci.
Pour cela, je vous propose de répondre anonymement à quelques questions qui ne vous prendront que 8 minutes.



!! ATTENTION, l'utilisation des huiles essentielles ne se substitue en aucun cas au traitement donné par un spécialiste !!

Par avance, je vous remercie pour votre aide précieuse.
STROH Laetitia.

PARTIE 1 – PERSONNES TOUCHÉES PAR UN TROUBLE BIPOLAIRE

SI VOUS ETES UN PROFESSIONNEL DE SANTE, VOUS POUVEZ PASSER DIRECTEMENT A LA QUESTION 11.

Cette partie ne vous concerne pas.

1 – Quel âge avez-vous ?

- Moins de 15 ans
- 15-25 ans
- 25-45 ans
- 45-65 ans
- 65 ans et plus

2 – Quel est votre sexe ?

- Féminin
- Masculin

3 – De quel(s) type(s) de trouble(s) bipolaire(s) souffrez-vous ?

- Plutôt maniaque
- Plutôt dépressif
- Les deux
- Autre :

4 – Quel(s) traitement(s) allopathique(s) prenez-vous ?

- Aripiprazole, ABILIFY®
- Carbamazépine, TEGRETOL®
- Carbonate de lithium, TERALITHE®

- Divalproate de sodium ou Divalcote, DEPAKOTE®
- Lamotrigine, LAMICTAL®
- Olanzapine, ZYPREXA®
- Quétiapine, XEROQUEL®
- Risperidone, RISPERDAL®
- Valpromide, DEPAMIDE®
- Autre :

5 – Avez-vous déjà eu recours aux huiles essentielles dans le cadre de votre trouble bipolaire , que ce soit pour traiter le trouble en tant que tel ou pour améliorer d'autres troubles associés à votre trouble bipolaire ?

- Oui
- Non

6 – Si la réponse est oui, pour quelle(s) raison(s) les avez-vous utilisées ?
Si la réponse est non, vous pouvez passer à la question 10.

- Parce que j'ai des phases maniaques
- Parce que je suis plutôt en dépression
- Autre :

7 – De quelle(s) huile(s) essentielle(s) s'agit-il ?

- Bergamote
- Citron
- Lavande vraie
- Menthe poivrée
- Millepertuis
- Pérille
- Romarin
- Ylang-Ylang
- Autre :

8 – Comment les prenez-vous ?

- Par voie orale
- En les appliquant sur la peau
- En les inhalant
- Autre :

9 – De quelle manière les utilisez-vous ?

Après avoir répondu à cette question, vous pouvez passer directement à la question 17 (dernière question).

- Pure
- Diluée

10 – Si la réponse est non, seriez-vous contre l'idée d'utiliser des huiles essentielles en plus de votre traitement ?

Après avoir répondu à cette question, vous pouvez passer directement à la question 17 (dernière question).

- Oui car je ne connais pas
- Oui car mon médecin me l'a déconseillé
- Oui car j'ai peur de me tromper
- Oui pour une autre raison
- Non pas du tout

PARTIE 2 – PROFESSIONNELS DE SANTE

Cette partie concerne **uniquement** les professionnels de santé.

11 – Vous êtes :

- Infirmier(e)
- Interne en médecine générale
- Interne en psychiatrie
- Médecin généraliste
- Pharmacien(ne)
- Préparateur ou préparatrice en pharmacie
- Psychiatre
- Autre :

12 – Prescrivez-vous ou conseillez-vous des huiles essentielles à vos patients souffrant de troubles bipolaires ?

- Oui
- Non

13 – Si la réponse est oui, de quelle(s) huile(s) essentielle(s) s'agit-il ?

Si la réponse est non, vous pouvez passer à la question 16 de l'enquête.

- Bergamote
- Citron
- Lavande vraie
- Menthe poivrée
- Millepertuis
- Pérille

- Romarin
- Ylang-Ylang
- Autre :

14 – Pour quelle(s) raison(s) ?

- Pour des symptômes maniaques
- Pour des symptômes dépressifs
- Autre :

15 – Selon quel(s) mode(s) d'administration les prescrivez-vous ou les conseillez-vous ?

- Par voie cutanée
- Par voie orale
- Par voie respiratoire
- Autre :

16 – Si la réponse est non, seriez-vous contre l'idée de prescrire ou conseiller l'aromathérapie en complément des traitements conventionnels du trouble bipolaire ?

- Oui, je suis réticent(e)
- Non
- Je ne me prononce pas
- Autre :

PARTIE 3 – DERNIERE QUESTION

Cette question concerne à la fois les personnes touchées par un trouble bipolaire et les soignants.

17 – Avez-vous des commentaires sur les huiles essentielles, sur l'usage de celles-ci et/ou une ou plusieurs expérience(s) à partager ici ?

Pour rappel, l'enquête est entièrement anonyme.

Vous pouvez laisser votre adresse e-mail si vous êtes intéressé(e) par les résultats de l'enquête et/ou si vous souhaitez plus d'informations. Je serais ravie de vous faire un retour.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Annexe 6 : Réponses des participants à la question 17

Avez-vous des commentaires sur les huiles essentielles, sur l'usage de celles-ci et/ou une ou plusieurs expérience(s) à partager ici ?

PATIENTS

Expériences positives :

- En ayurveda, on dit que les huiles essentielles sont PITTA (feu et transformation). La manie et la dépression nerveuse sont VATA (air, éther et mouvement). Les huiles essentielles par leur mode de fonctionnement peuvent exacerber VATA.
- Plutôt apaisante en cas de stress et anxiété forte
- J'ai déjà eu recours aux huiles essentielles, mais pas dans le cadre de mes troubles bipolaires. Le résultat était positif à chaque fois.
- Les huiles essentielles ont un réel bénéfice sur moi et j'aimerais qu'elles soient plus facilement accessibles et prises en charge financièrement dans le trouble bipolaire
- Étant bipolaire, j'ai aussi une hypersensibilité. De ressentir des choses fortes me mènent à des tensions et parfois du stress. Donc l'usage de la lavande pour me calmer et notamment la menthe poivrée pour les tensions musculaires m'aident.
- Les huiles essentielles peuvent aider mais ne sont pas magiques et se renseigner quelles huiles convient au problème que l'on cherche à assouplir et en petites quantités mais c'est toujours un plus
- J'aime me masser avec des huiles essentielles anti spasmodiques pour diminuer l'anxiété ou inhaler des HE qui donnent un coup de boost, en cas de phase dépressive
- C'est intéressant.
- J'utilise de la menthe poivrée pour les maux de ventre, très efficace. Concernant le trouble bipolaire, à voir en fonction des études et si c'est nocif à long terme
- J'en ai pris mais pas par voie orale, un peu peur des effets secondaires j'ai lu que c'était cancérigène d'un autre côté avec tout ce qu'on ingurgite comme médicaments avec les effets secondaires sur le foie et les reins ça ne peut pas être pire
- Comme les médicaments, je les utilise avec parcimonie, et, tant que faire se peut, je les choisis avec soin.
- Pour le trouble bipolaire en lui-même cela n'a aucune efficacité, mais pour les troubles qui en résulte : l'anxiété, le sommeil ou autre cela aide ma fille à se calmer, se détendre et aide à l'endormissement, je pense que c'est plus psychologiquement que réellement mais ça ne peut pas faire de mal et préfère qu'elle utilise ça en plus de son traitement que de prendre un somnifère ou une dose plus importante d'anxiolytiques et être shootée.

- Très efficace, je recommande pour traiter divers troubles. J'encourage la recherche à trouver une méthode pour avoir des valeurs efficaces en fonction de la morphologie et du poids de chaque individu pour que ce soit une science encore plus exacte.
- J'utilise des huiles essentielles dans un diffuseur. J'ai le sentiment que parfois l'odeur m'apaise lorsque je suis en très forte tension et crise.
- Utilisation régulière en combinaison avec le traitement allopathique
- La lavande sur mon oreiller m'aide à m'endormir
- Les huiles essentielles sont un complément au médicament pour apaiser les symptômes
- Placebo ou pas j'ai l'impression que ça soulage mes angoisses et favorise le sommeil inhalées sur un mouchoir et appliquées sur la plante des pieds et sur le plexus solaire
- Moi j'ai déjà essayé citrus me donnait énergie, réveil j'aimais beaucoup
- J'ai découvert les huiles essentielles quand mon état était en voie de stabilisation. Je le mettais plutôt pour la sensation de l'odorat mais c'est vrai que cela a coïncidé avec un période de grande amélioration.
- Apaisement , mieux dormir avec la lavande, se rassurer

Personnes curieuses de connaître :

- J'ai déjà utilisé des huiles essentielles je ne savais pas que cela pouvait aussi m'aider dans mes troubles. Très intéressant à savoir je vais me renseigner. Merci
- Je ne savais pas qu'il était possible de traiter des symptômes de type dépressifs avec des huiles essentielles, si c'est le cas je serai intéressé par cette information
- Je suis partante d'essayer les huiles essentielles en général
- Je serai intéressée par des informations sur les effets des huiles essentielles sur les TB
- Je n'ai jamais pensé aux huiles essentielles pour la bipolarité mais je trouve l'idée très intrigante. J'en utilise pour mes animaux lors des puces et pour mes enfants et moi-même pour des rhumes, bronchites... J'espère que cette enquête mènera à de belles choses!
- Souvent efficaces. Je ne connais celles qui pourraient convenir si bipolarité !
- Je me sers des huiles essentielles que pour diffuser et parfumer. Je ne connais pas leurs autres utilisations mais je sais qu'il faut les utiliser avec précaution. Leur utilisation me fait du bien en cas de crise que ce soit dans un diffuseur, sur la peau ou sur un mouchoir.
- Avoir + d'informations sur les effets des huiles essentielles sur l'humeur des patients
- J'ai tout un panel d'huiles essentielles que j'utilise en diffuseur, massage ou sublingual (arnica, menthe poivrée, basilic, cannelle, clous de girofle, lavande, niaouli, lavande, rose, arbre à thé, ylang ylang, etc). Je ne connais pas toutes les propriétés de chacune, hélas. Je me renseigne au

cas par cas, j'ai un phytothérapeute à côté. Je n'ai jamais posé la question quant aux effets sur la bipolarité

- Je ne suis pas contre pour utiliser des huiles essentielles en complément de mon traitement au Lamictal.
 - Bien écouter le patient, ses antécédents médicaux autre que sa bipolarité, les odeurs qu'il apprécie ou non
 - C'est vrai je ne connais pas, mais pourquoi pas, moi je suis toujours preneuse de conseils si ça fait du bien à la santé. J'aime bien les plantes, je bois beaucoup de tisane !!!!
 - Existe-t-il des études cliniques démontrant les effets des huiles essentielles sur les phases maniaques ou dépressives ? Et non celles éventuelles sur les symptômes découlant de celles-ci (anxiété, ralentissement psychomoteur, ou excitation/ agitation ?)
- Je suis intriguée sur le fait de parler de phase maniaque ou dépressive en globalité...
- Je suis intéressé à faire l'essai des huiles essentielles tout en continuant mon traitement médical
 - J'adore les huiles essentielles à titre personnel et je ne savais pas qu'on pouvait en utiliser en complément dans le trouble bipolaire, je me renseignerai !
 - Menthe soigne les maux de tête, les autres huiles relâchent le corps, détendent

Expériences neutres ou plutôt négatives :

- Concernant l'endormissement difficile ça n'a pas fait effet sur moi
- Ne m'ont apporté aucun bénéfice, ni le contraire d'ailleurs.
- Il est parfois difficile de tenter de se soigner par les huiles quand même les traitements lourds n'y parviennent pas. L'utilisation des huiles demande patience et "croyance".
- Il faut bien s'informer avant d'en faire usage
- A mes yeux, complètement inutile... mais chacun son avis
- La bipolarité ne se traite pas avec des huiles essentielles, peut-être elle soulage au début des symptômes mais sur le long terme il faut absolument se faire suivre par un spécialiste afin d'avoir recours à un régulateur d'humeur.
- Est-ce vraiment efficace? N'est-ce pas un placebo?
- Ça ne sert à rien c'est comme pisser sur un feu d'huile. Ça va arrondir les angles avoir un effet placebo de 10% mais ce n'est recommandé pour une vraie maladie. On ne répare pas une jambe cassé à coup d'huile essentielle pareil pour un cerveau dysfonctionnel.
- J'ai des doutes sur une réelle efficacité des huiles essentielles sur la bipolarité
- J'ai un commentaire basique : vous évoquez la médecine allopathique qui n'existe que pour les homéopathes. Ça part mal
- Peu efficace pour moi
- Prendre un avis médical car les huiles essentielles ne sont pas anodines

- Je n'utilise pas les H.E. pour le trouble bipolaire
- Cela me fait peur car c'est déjà tellement difficile d'obtenir un équilibre avec les dosages de thymorégulateur que je n'ai pas envie de rajouter quelque chose.
J'ai entendu dire que le Millepertuis était contre indiqué avec certains médicaments
Il paraît que les huiles essentielles sont de différentes qualités. Comment connaître le meilleur rapport qualité prix ? Sont-elles toutes de qualité ?
- Il n'y a pas eu de résultat positif
- Je n'ai pas connaissance d'un effet des huiles essentielles au-delà des effets contextuels (dit placebo)
- Très compliqué car allergique aux essences. Surtout les parfums. Je suis cuisinier et je pratique un grand nombre d'essence naturelles. Elles, ne me gênent pas.
- Le trouble bipolaire demande généralement une combinaison de médicaments bien spécifique. Je doute que les HE puissent faire le même effet.
- Avant de prescrire ou recommander, il faudrait peut-être avoir des études sérieuses qui mettent en avant un point positif à leur utilisation surtout pour de tels troubles.
- L'huile essentielle de lavande aide pour se rassurer mais ça ne suffit malheureusement pas à faire disparaître les angoisses
- Ce sujet M est totalement inconnu... Mon traitement chimique me convient et je doute de l'utilisation des huiles pour les troubles de l'humeur...
- Je doute fortement de l'utilité des huiles essentielles sur les troubles bipolaires !
- A utiliser avec parcimonie, toujours diluée
- Rare utilisation car peu de demande

Manque de connaissances :

- On ne m'en n'a jamais parlé pour les troubles bipolaires.
- Pas assez de connaissance sérieuses pour ou contre l'usage des huiles essentielles pour les troubles bipolaires
- J'utilise des huiles essentielles pour d'autres problèmes de santé et je n'avais pas connaissance qu'il y en a pour les troubles bipolaires
- Oui c'est comme l'utilisation des plantes quand on prend du Lithium après avoir discuté sur des groupes spécialisés Bipolaire ont remarqué qu'il existe aucune étude pour voir si il y a des interactions avec comme certains médicaments... Ce qui fait que même si on aurait envie d'essayer on s'abstient par crainte...

PROFESSIONNELS DE SANTE

Expériences positives :

- Utile pour se détendre
- Je serais vraiment pour une plus grande utilisation des huiles essentielles à l'hôpital, mais les interactions avec les traitements et divers états devraient être listés.
- La mandarine m'apaise bien
- Je les préfère en tout cas aux médicaments
- Bien écouter le patient, ses antécédents médicaux autre que sa bipolarité, les odeurs qu'il apprécie ou non
- Les huiles essentielles sont très complémentaires des traitements chimiques, dans le cadre de la bipolarité ou autre maladie psychique.
- Je pense que les huiles essentielles pourraient être un appoint intéressant si leurs usages étaient évaluées de manière rigoureuse.
- Suis très favorable car permet de potentialiser certains traitements. L'avenir est au couple Aroma + Allopathie
- Olfactothérapie en accompagnement d'autres pratiques
- Je n'utilise qu'exceptionnellement les huiles essentielles pour toutes les affections touchant au système nerveux.
- Les huiles essentielles sont un moyen efficace si on utilise les bonnes car 85% du marché sont adultérées, Attention donc à bien se renseigner sur le laboratoire en question. Elles atténuent considérablement les désagréments dus à ses troubles accompagnant le traitement en cours, pouvant même par la suite amener les patients à les diminuer ce qui n'est pas négligeable. J'ai moi-même utilisé les huiles pour des symptômes de fort mal être (non bipolaire mais avec humeur changeante et tristesse ras le bol) et quelle joie de se sentir si mieux.
- Je connais les huiles essentielles comme des sédatifs comme la menthe ou bien des excitants tel que le citron. La sédation ou l'excitation donnée peuvent changer l'humeur de la personne. Je parle de la personne normale.

Personnes curieuses de connaître :

- Connaître quelles huiles essentielles sont efficaces pour les différents états, dépression, insomnie.....
- Je suis plutôt pour l'utilisation des huiles essentielles cependant je suis curieux de voir leur utilité dans la bipolarité
- J'y suis plutôt favorable.

- L'aroma intéresse de plus en plus les patients , tant par son côté naturel que par son efficacité.
- L'apport des huiles essentielles, en complément des thérapeutiques médicamenteuses peut être un réel atout dans la prise en charge des patients
- Je n'ai pas de formation pour le faire, mais aimerais beaucoup les utiliser!
- Méconnaissance sur ce sujet, ouvert à des fiches pratiques ou formation à ce sujet
- Nous aimerions connaître plus spécifiquement les huiles essentielles recommandées dans les troubles bipolaires.
- Je suis apprenti préparateur en pharmacie, et suis en cours de diagnostic d'un trouble bipolaire (un ttt à base d'aripiprazole est à venir). Je n'ai jamais essayé de me traiter, ou, de proposer, par le biais d'huiles essentielles, un ttt d'accompagnement à ces troubles bipolaires. Cela ne me dérangerait d'aucune manière, je serais d'ailleurs très curieux de tester cela avant de pouvoir le conseiller à mon tour.

Expériences neutres ou plutôt négatives :

- J'ai eu l'impression d'effets secondaires entre mon traitement et la dite crème.
- Au vu de leur fort pouvoir allergisant, je n'utilise les HE que pour les patients souffrant de dysrégulation émotionnelle, de façon ponctuelle, comme stratégie à court terme.
- Toujours demander conseils à des spécialistes car les HE peuvent être dangereuses (ex: menthe poivrée tachycardisante et ne se diffuse pas, toxique) et s'utilisent toutes de manières différentes et ne sont pas forcément adaptées à toutes personnes suivant les pathologies de chacun (les épileptiques, les maladies cardiovasculaires, ...)
- La délivrance des huiles essentielles devrait être réservée aux professionnels de santé titulaire d'un DU d'aromathérapie.
- Crainte d'une inefficacité. Plutôt dans la gestion des émotions en ambulatoire ou sur les troubles de personnalité ?
- Il existe de nombreuses mises en garde et contre-indications avec les HE, il faut bien mesurer la balance bénéfiques/risques
- Attention à la banalisation de l'aromathérapie
- La connaissance par un professionnel de santé est importante car on peut occasionner des problèmes sérieux: bonne connaissance des HE, des effets secondaires et des contre-indications, fenêtre thérapeutique si nécessaire etc ...
- Je ne m'étais jamais penché sur l'utilisation des HE dans cette indication.
- Trop peu de patients pour une interprétation des résultats; impact intéressant chez certains patients

- J'ai une patiente à qui une ancienne pharmacienne (qui n'exerce plus) lui a proposé 6 séances de coaching d'aromathérapie pour 3000 euros (oui oui...) de quoi décrédibiliser toute une discipline...
- J'ai une opinion très favorable sur les bienfaits apportés par les huiles essentielles d'une façon générale . Néanmoins , je ne m'aventurerais pas sur le terrain d'une pathologie aussi complexe que les troubles bipolaires
- Il serait bon pour notre profession d'arrêter de discréditer notre diplôme avec des pratiques pseudo-scientifiques.
- Le problème des HE est le mésusage. Risque d'arrêter le traitement pour passer aux HE traitement dit naturel . L'aromathérapie est géniale, j'aime beaucoup en complément mais je me méfie des clients et de leurs usages ...
- Nous avons eu le cas de deux patients présentant des troubles bipolaires qui ont pensé qu'ils pourraient se soigner avec des HE (ou des plantes) et qu'ils pourraient abandonnent leur traitement ...

Manque de connaissances personnel ou scientifique :

- Je les utilise dans un cadre personnel, professionnellement je ne m'y connais pas assez
- Pas de validation scientifique, risques non négligeables
- Je n'ai pas assez de connaissances sur les huiles essentielles.
- Peu de formation à la faculté, grande méconnaissance des produits si on ne prend pas le temps de se former tout seul.
- Avant de prescrire ou recommander, il faudrait peut-être avoir des études sérieuses qui mettent en avant un point positif à leur utilisation surtout pour de tel troubles.
- Je manque de formation et je ne le conseille donc pas.
- Absence de formation suffisante
- Cela doit être très délicat et bien étudié. Quid de la prise en charge quand on sait que ces patients ont souvent des difficultés financières ?
- Importance de la formation pour conseiller et délivrer les huiles essentielles; je ne prescris que ce que je connais...
- Non je ne connais pas les huiles essentielles pour cette pathologie
- Très bon retour sur plusieurs autres types de pathologies. Je ne suis assez experte pour conseiller les HE dans cette pathologie.
- Aucun commentaire ou expérience à partager. Je ne les conseille pas aux patients car je ne me sens pas suffisamment au point (formation en prévision)
- Je ne maîtrise pas assez les indications, je manque de formation

Annexe 7 : Fiches d'identité menthe poivrée et PGB

Nom vernaculaire : Menthe poivrée

Genre : *Mentha*

Nom scientifique valide : *Mentha x piperita* L.

Synonymes : *Mentha x piperita*.

Famille : Lamiaceae

Plante : plante vivace

Organe producteur : sommités fleuries

Origine : France, Angleterre, Bulgarie, Grèce, Espagne, Hongrie



Image 18 : Menthe poivrée
© Tela Botanica

Elle contient des :

- Alcools : 42% de menthol, 4% de néomenthol, 2% d'isomenthol, trans-thuyanol-4 linalol
- Sesquiterpènes : β -caryophyllène, germacrène-D, β -bourbonène
- Cétones : 20 à 30% de menthone, isomenthone, pipéritone, pulégone
- Esters 11% : acétate de menthyle
- Oxydes 9% : 1,8 cinéole, menthofuranne
- Monoterpènes 2 à 18% : limonène, sabinène, camphène, pinène.

Indications dans la sphère émotionnelle [65] : fatigue psychique et physique ; baisse de concentration ; trac, angoisse, oppression thoracique, peur intense.

L'HE de menthe poivrée est connue pour ses actions [64] [66] antalgique, antinauséuse, anti-prurigineuse, régulatrice et protectrice hépatique, tonique et stimulante physique et mentale.

Précautions d'usage : CI chez l'enfant < 6 ans et chez la femme enceinte et allaitante ; déconseillé si antécédents de convulsions.

Fiche d'identité 14 : Menthe poivrée

Nom vernaculaire : Orange amère, bigarade [64] [65]

Genre : *Citrus*

Nom scientifique valide : *Citrus x aurantium* L.

Famille : Rutaceae

Plante : arbrisseau

Organe producteur : feuilles d'oranger amère

Origine : Paraguay, Espagne, Maroc



Image 19 : Orange amère

L'HE comprend : 58% d'esters dont 50% d'acétate de linalyle, 2% d'acétate de géranyle ; 32% de monoterpénols dont 25% de linalol ; 10% de monoterpènes et des sesquiterpénols, aldéhydes, sesquiterpènes, cétones, composés azotés hydrosolubles.

Indications dans la sphère émotionnelle [65] : nervosité avec palpitations cardiaques, tremblements et diarrhées, agitation ; sauts d'humeur, colère ; hyperémotivité ; troubles du sommeil.

Ses propriétés sont [66] : relaxante, anxiolytique, rééquilibrante, spasmolytique, anti-inflammatoire, antalgique.

Précautions d'usage : utilisable dès 3 mois.

Fiche d'identité 15 : Petit grain bigarade

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : STROH

Prénom : Laetitia

Nom d'usage (marital ou autre) : STROH

Née le 15 juin 1997 à Haguenau

TITRE DE LA THÈSE :

L'INTÉRÊT DES HUILES ESSENTIELLES DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES
BIPOLAIRES

Date et lieu de la soutenance : 16/03/2023,
Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg

N° d'ordre : _____

RÉSUMÉ :

La maladie bipolaire peut être causée par des déséquilibres monoaminergiques à l'origine de syndromes maniaques et dépressifs accompagnés de symptômes thymiques, somatiques, cognitifs et quelques fois psychotiques. Afin de pallier ses désordres, des stabilisateurs de l'humeur ainsi que d'autres classes de médicaments sont utilisés. Il arrive que ces derniers entraînent des effets secondaires et/ou que la maladie soit insuffisamment contrôlée. Cela peut faire appel à des compléments comme l'aromathérapie. Actuellement la littérature scientifique est encore pauvre sur l'intérêt des huiles essentielles (HE) dans les troubles bipolaires. Néanmoins, de plus en plus d'études scientifiques sur les propriétés antidépressives et anxiolytiques des HE sont réalisées et mettent en lumière un potentiel intéressant des HE dans cette pathologie. Afin de compléter les données obtenues au cours de cette recherche bibliographique, une enquête auprès de 223 patients et de 181 professionnels de santé côtoyant ceux-ci a été réalisée et a mis en évidence un usage de l'aromathérapie qui est loin d'être négligeable : respectivement 34% des patients et 9% des professionnels ayant répondu font en effet appel aux HE.

MOTS-CLÉS :

Troubles bipolaires | Dépression | Manie | Symptômes |
Traitements | Aromathérapie | Pharmacien

Nom du Directeur de Thèse : Céline HILPIPRE-ANTONOT